

מיטל הפטר פנקר

מספר תיק:

10.02.23

שאלות מחקר

1. איזה טיפולים, קונבנציונליים, חדשניים או אלטרנטיביים, הוכחו כיעילים ויכולים להתאים למצבה של מיטל ולגידול עם המאפיינים הגנטיים וההיסטולוגיים הספציפיים שלו?
2. איזה ניסויים קליניים מתקיימים כרגע בעולם בנושא של טיפולים ל- triple negative breast cancer (TNBC) בשלב 1/2/3 ויכולים להתאים למצבה של מיטל?

סיכום

דו"ח זה סוקר את הטיפולים השונים המוצעים עבור מטופלות עם סרטן שד שלילי לשלושת הסמנים - TNBC, כולל טיפולים קונבנציונליים, חדשניים וטיפולים מעולם הרפואה המשלימה. הטיפולים אותם ניתן למצוא בדו"ח כוללים:

1. טיפולים קונבנציונליים:

- 1.1 **תרופות כימותרפיות מוכרות** – תרופות אלו פועלות במנגנונים שונים המפריעים למבנה התא או ליכולתו להשתכפל. הן לא סלקטיביות לתאי הגידול בלבד, ולכן בשימוש בהן יש גם פגיעה בתאים בריאים, דבר המוביל לתופעות לוואי רבות.

- **דוקסרוביצין** - תרופה זו ניתנת לרוב בשילוב התרופה ציקלופוספמיד, ומוגדרת כהמלצה חזקה (קטגוריה 1) ע"י ה-NCCN לטיפול ב-TNBC.
- **משפחת הטקסנים** - תרופות ממשפחה זו ניתנות לרוב בשילוב תרופות ממשפחת הפלטינום ונעשה בהן שימוש נרחב גם עבור סוגי סרטן אחרים.
- **תרופות מבוססות פלטינום (קרבופלטיין, ציספלטיין)** - תרופות אלו מפריעות למבנה החומר הגנטי בתא ומובילות לשברים ב-DNA. הן ניתנות לרוב בשילוב תרופה ממשפחת הטקסנים.
- **אנטי-מטבוליטים (גמציטבין, קפסיטבין)** - תרופות אלו פועלות במנגנון של הפרעה לבניית ה-DNA בתא וכך מובילות למוות שלו. התרופה גמציטבין ניתנת לעתים בשילוב עם התרופה ציספלטיין. התרופה קפסיטבין ניתנת לרוב לבדה.
- **Checkpoint inhibitor 1.2** - תרופות אלו גורמות להפעלה של מערכת החיסון שלנו כנגד תאי הגידול.
- **קיטרוזה** - תרופה ידועה המשמשת לטיפול בסוגי סרטן רבים בהם יש ביטוי של החלבון PD1, אותו התרופה יודעת לעכב וע"י כך מובילה להפעלה של המערכת החיסונית כנגד תאי הסרטן.
- **Atezolizumab** - תרופה בעלת מנגנון פעולה דומה לקיטרוזה, אך בניגוד אליה לא הראתה תוצאות חיוביות במחקרים קליניים עד כה.
- **1.3 מעכבי PARP** - תרופות אלו הוכחו כיעילות בטיפול בסרטן שד עם מוטציה בגן שנקרא **BRCA**. בשנים האחרונות נעשים מחקרים בשימוש בתרופות ממשפחה זו בשילוב של תרופה נוספת כאופציה טיפולית לחולות שאין להם מוטציה כזו.
- **Olaparib**
- **Talazoparib**
- **1.4 Trodelvy** - תרופה חדשה יחסית, שהוספה להמלצות הטיפול עפ"י ה-NCCN ב-2021 עבור סרטן שד גרורתי או עבור חזרה של המחלה לאחר כישלון קווי טיפול קודמים, בעקבות תוצאות חיוביות שהתקבלו במחקר קליני פאזה 3 בהן היא הושוותה לטיפול כימותרפי מקובל.

2. טיפולים חדשניים:

- 2.1 **מעכבי CDK ומעכבי חלוקת התא** - תרופות העובדות דרך הפרעה למנגנון השכפול התאי. הן עדיין נמצאות בשלבים מוקדמים של מחקרים קליניים ולא נכנסו עדיין לשימוש רוטיני עבור סרטן שד.
- 2.2 **מעכבי מיקרוטובולים** - תרופות אלו מפריעות לשלד התאי, וללא יכולת יצירה של שלד תאי יציב התאי אינו יכול להשתכפל.
- **AMX-5001** - תרופה שפעילותה נבדקה עד כה במחקרים פרה קליניים, וכעת נכנסת לשלבים של מחקר קליני מוקדם במטופלים (שלב 2).

- Ixabepilone - תרופה זו הוכחה במחקרים קליניים כיעילה כאשר ניתנת בשילוב עם הכימותרפיה קפסיטבין, ומאושרת לשימוש ע"י ה-FDA עבור סרטן שד. **היא אינה נמצאת בסל הבריאות בארץ.**

2.3 טיפולים הורמונליים כנגד הרצפטור לאנדרוגן- מחקרים בודקים כעת שימוש בתרופה מוכרת כנגד הרצפטור לאנדרוגן, שמאושרת לשימוש ויעילה בטיפול עבור סרטן פרוסטטה. אחוז מסויים מגידולי ה-TNBC מבטאים את הרצפטור הנ"ל ולכן התרופה יכולה להיות אפקטיבית גם עבור הטיפול בהם.

2.4 מעכבי יצירת כלי-דם (VEGF/VEGFR)- תרופות אלו פועלות דרך הפרעה למנגנון יצירת כלי הדם ע"י תאי הגידול. דרך עיכוב זה, נגרמת הפרעה ביכולתו של הגידול לגדול, לחדור לרקמות בסביבתו הקרובה ולשלוח גרורות לאזורים מרוחקים. תרופות בשימוש ממשפחה זו:

- Avastin

- Apatinib

2.5 שימוש בתאי T עצמיים של המטופל - תחום המכיל בתוכו מספר טכנולוגיות חדשניות בהם נעשה שימוש בתאים שנשאבים מדמו של המטופל ועוברים שינוי כלשהו, באמצעים של הנדסה גנטית או אחרים, כך שיוכלו לזהות ספציפית את תאי הגידול של כל מטופל ולפגוע סלקטיבית בהם. טיפולים מתחום זה כבר מאושרים ונמצאים בשימוש עבור סוגי סרטן שאינם סולידיים כגון לימפומה, אך בתחום של טיפול בסרטן סולידיים התחום עדיין נמצא במחקרים ראשוניים, פרה-קליניים ברובם.

3. טיפולים אלטרנטיביים:

קיימים טיפולים מתחום הרפואה האינטגרטיבית (רפואה משלימה) שהוכחו כאפקטיביים עבור תופעות הלוואי של הטיפולים הקונבציונליים, ועבור הקלה על תסמינים נפשיים כגון חרדה ודיכאון שיכולים להתלוות לאבחנה של סרטן, כדוגמת:

- דיקור סיני

- יוגה

- מיינדפולנס

בנוסף, מצורפת סקירה נרחבת של מחקרים קליניים, בארץ או בחו"ל, שמגייסים כרגע משתתפים ומתאימים למאפייני המחלה של מיטל. הוספו לדו"ח גם מחקרים שנמצאים בשלבים מוקדמים. לצורך הנוחות, ניתן למצוא בסוף הדו"ח טבלה שמסכמת את המחקרים הקליניים הפעילים כרגע בחו"ל שמיטל יכולה להצטרף אליהם.

רקע רפואי של המטופלת

37	גיל
נקבה	מגדר
<p>TNBC בשד ימין עם מעורבות נרחבת של בלוטות לימפה אקסילריות. בפתולוגיה invasive ductal carcinoma, שלב 3c בעת האבחנה. בבדיקה היסטופתולוגית מה-15.3.22 - חיובי לצביעה ל-PD1, עם >10 CPS. כיום ידוע על גרורות לכבד ולכן מוגדרת שלב 4.</p>	
05/21	אבחון מתאריך
<p>Invitae, genetic cancer panel, 26/5/21:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● NBN c.1903A>T <p>Cure response, tumor NGS, liver, 7/3/22:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● TP53 C.272G>A ● KIT C.1621A>C <p>Guardant 360, liquid biopsy for NGS, 8/3/22:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● BRAF amplification ● Tp53 W91 <p>Guardant360, liquid biopsy for NGS, 10/12/22</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ATM S2394 	

<ul style="list-style-type: none"> ● Tp53 w91 ● BRAF amplification <p>OncotypeMAP, tumor NGS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● FGFR amplification ● NBN mutation ● TP53 mutation ● Tumor mutation burden (TMB)- 2 muts/mb (low) ● Microsatellite instability (MSI)- stable 	
	סימפטומים
שד ימין	איבר
ציספלטיין + גמזר, מחזור #1 ב-6.2.23	טיפול נוכחי
<p>05/21-09/21 - טיפול נאואדג'ובנטי בפרוטוקול ddAC - אדריאמיצין+ציקלופוסמיד, השלימה 3 מחזורים. בהמשך קיבלה 9 מחזורים של קרבופלטיין + טקסול + קיטרודה</p> <p>10/21 - לאחר ניתוח השלימה מחזור #4 של אדריאמיצין + ציקלופוסמיד, ומחזור #10 של קרבופלטיין + טקסול. המשיכה טיפול בקיטרודה כל 3 שבועות.</p> <p>12/21 - החלה טיפול בקסלודה, במקביל לקיטרודה כל 3 שבועות.</p> <p>03/22 - לאחר גילוי גרורות בכבד תחת טיפול בקסלודה + קיטרודה, הוחלף טיפול ל-trodelvy + קיטרודה.</p>	היסטוריית טיפולים

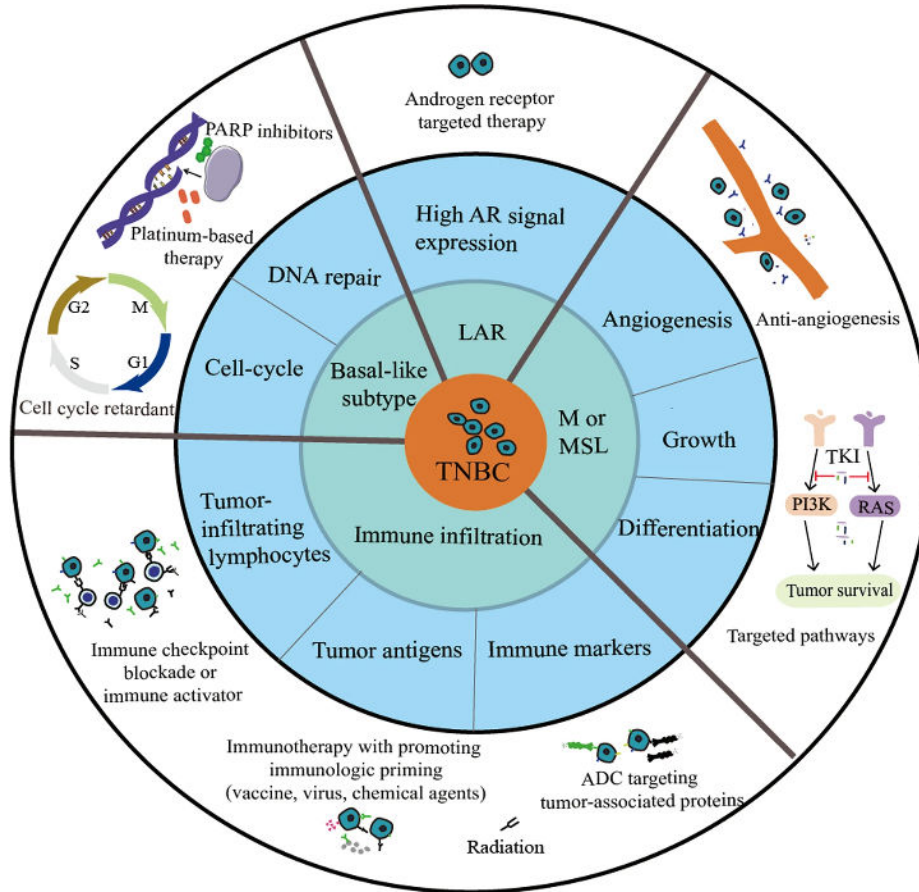
<p>02/23 - לאור החמרה בגרורות חדשות בכבד ובבלוטות לימפה בשער הכבד, הופסק טיפול ב-trodelvy + קיטרודה, והותחל טיפול בציספלטין + גמזר</p>	
<p>22/09/21 - עברה ניתוח למפקטומי axillary lymph node+ (dissection (ALND) בבי"ח רמב"ם</p> <p>02/11/21 - טיפול קרינתי משלים לאחר הניתוח</p>	<p>היסטוריית תהליכים</p>
<p>19/09/22-02/10/22 - טיפול ע"י קרינה סטריאוטקטית (SBRT) במינון 40GY לגרורות בכבד</p>	

שאלת מחקר #1

איזה טיפולים, קונבנציונליים או אלטרנטיביים, הוכחו כיעילים ויכולים להתאים למצבה של מיטל ולגידול עם המאפיינים הגנטיים וההיסטולוגים הספציפיים שלו?

ממצאים רפואיים

- סרטן שד שלילי לשלושת הסמנים (TNBC- triple negative breast cancer) הוא צורה של סרטן שד שבה אין ביטוי על פני תאי הגידול של הרצפטורים להורמונים אסטרוגן ופרוגסטרון, ואין ביטוי של הסמן התאי HER2, ולכן מהווה אתגר טיפולי לעומת סרטן שד שבו יש ביטוי של סמנים אלו. TNBC מהווה 15% מהמקרים של סרטן שד ברחבי העולם ומאובחן בגילאים צעירים יותר, לרוב מתחת לגיל 40. בנוסף, הוא יותר נוטה לשלוח גרורות לעומת סרטן שד מסוגים אחרים (1).
- נהוג לחלק TNBC לתת-סוגים לפי פרופיל גנטי ותוצאות של צביעת התאים, שמושפעת מביטוי של חלבונים שונים בתא. מחקרים שונים הדגימו חלוקה שונה ל-4-6 תת-קבוצות כאלו, אך ללא אפיון מובהק ומוסכם עד כה להבדל בין הקבוצות.
- מתקיימים מספר מחקרים כיום בניסיון לאפיין את תת-קבוצות אלו ולהתאים להן טיפול לפי מאפייני תת-הקבוצה הספציפיים (2). בתרשים הבא ניתן לראות חלוקה ל-4 תת-קבוצות שונות, כאשר לכל תת-קבוצה כזו מופיעים סוגי טיפולים המתאימים לפי המאפיינים שלה (1):



1. **LAR** - קבוצה המבטאת רצפטור להורמון אנדרוגני.
2. **M או MSL** - קבוצה המבטאת חלבונים הקשורים ביכולת הנדידה וההתמיינות של התא.
3. **Basal-like subtype** - קבוצה המבטאת בין היתר גנים הקשורים במנגנוני תיקון של החומר הגנטי וברגולציה על מחזור החלוקה של התא.
4. **Immune infiltration** - קבוצה המבטאת חלבונים הקשורים בתגובות של מערכת החיסון.

1. טיפולים קונבנציונליים:

כפי שהוזכר, TNBC מהווה אתגר טיפולי מאחר ואין סמן תאי ספציפי כנגדו אפשר לכוון את הטיפול. ניתן לחלק את הטיפולים הידועים כיום לקבוצות הבאות:

1. **טיפולים שאינם תרופתיים** -
(1) ניתוח - להסרת הגידול, במידה וניתן, ובמידה והאבחנה נעשתה לפני הופעת גרורות.

(2) **טיפול קרינתי משלים לאחר הניתוח** - ניתן להשתמש בקרינה לאזור הגידול עצמו כדי לפגוע בתאי גידול שנשארו לאחר ההסרה הכירורגית. בנוסף, נעשה גם שימוש בקרינה ממוקדת (SBRT - stereotactic body radiation therapy) לטיפול ממוקד בגרורות, כדוגמת גרורות בכבד או במוח. מחקר הראה ששימוש ב-SBRT הראה תוצאות טובות מבחינת שליטה בהתקדמות הגידול ורעילות נמוכה של הטיפול (3).

2. **טיפולים תרופתיים** - התרופות שמשמשות לטיפול ב-TNBC נחלקות למספר קבוצות גדולות:

(1) **תרופות כימותרפיות** - תרופות אלו פוגעות לרוב במנגנון חלוקת התא וכך מפריעות לשכפול של תאי הגידול. כימותרפיה יכולה להינתן לפני ניתוח במטרה להקטין את גודל הגידול, ואז הטיפול נקרא **נאוואדג'ובנטי**, או לאחר הניתוח, ואז הטיפול נקרא **אדג'ובנטי**. הרבה פעמים משתמשים בשילוב של כימותרפיות שפועלות במנגנוני פעולה שונים. תרופות אלו לרוב פוגעות גם בתאים בריאים ולכן יש להן תופעות לוואי רבות. (4) דוגמאות לכימותרפיות נפוצות שנמצאות בשימוש:

- **דוקסורוביצין** - כימותרפיה ממשפחת האנתרציקלינים שמשמשת לטיפול בסוגי סרטן רבים. היא פועלת במספר דרכים על החומר הגנטי של התא, ה-DNA, ובין היתר גורמת לשברים בו ומפריעה לתהליך שכפולו, דבר המוביל למוות תאי (5). לפי המלצות ה-NCCN (National Comprehensive Cancer Network), המשלב המומלץ לשימוש נקרא **ddAC** וכולל שימוש ב**דוקסורוביצין** עם תרופה הנקראת **ציקלופוסמיד**. (6) המלצה זו היא בקטגוריה 1 (כלומר המלצה חזקה).
- **משפחת הטקסולים (paclitaxel, nab-paclitaxel, docetaxel)** - תרופות אלו פועלות דרך הפרעה לפעילותם של החלבונים המרכיבים את השלד התאי, המיקרוטובולים. הפרעה זו מובילה לכך שהתא לא יכול להתחלק כמו שצריך ובסופו של דבר נגרם מוות תאי. תרופות אלו משמשות באינדיקציה לטיפול בסוגי סרטן רבים, כולל סרטן שד מתקדם לאחר כישלון של קווי טיפולי כימותרפי קודם. Paclitaxel, המשווקת תחת השם **טקסול**, ניתנת לרוב בשילוב עם כימותרפיה מבוססת פלטינום כגון **carboplatin**. (6,7, 8)
- **תרופות מבוססות פלטינום (carboplatin, cisplatin)** - תרופות אלו משמשות לטיפול בסוגי סרטן רבים, ביניהם סרטן שד גרורתי או מתקדם. הן שייכות למשפחה שנקראת alkylating agents ופועלות דרך קישור והפרעה לאבני הבניין של החומר הגנטי בתא, שמובילים לשברים ב-DNA ולבסוף למוות תאי. (9)
- **תרופות ממשפחת האנטי-מטבוליטים (gemcitabine, capecitabine)** - תרופות אלו משמשות לטיפול באינדיקציה לסוגי סרטן רבים, ביניהם סרטן שד גרורתי. מאחר וחומרים אלו דומים בצורתם לאבני הבניין של ה-DNA אך לא

מתפקדים כמוהו, כאשר הם נמצאים בתא הם מפריעים לתהליך של בניית DNA תקין, מה שמוביל לעצירה בשכפול התאי ומוות של תאי הגידול. **Gemcitabine** משווקת תחת השם **גמזר** ולרוב ניתנת בשילוב תרופה נוספת (paclitaxel או ציספלטין). **Capecitabine** משווקת תחת השם **xeloda** וניתנת לבדה באינדיקציה לסרטן שד מתקדם או גרורתי. (10)

במחקר פאזה 3 שפורסם בחודש 07/22 והשווה בין הטיפול בציספלטין + גמזר לעומת ציספלטין + nab-paclitaxel כקו ראשון ב-254 מטופלות עם TNBC גרורתי ללא טיפול קודם, המטופלות שקיבלו את השילוב ציספלטין + nab-paclitaxel הראו תגובה טובה יותר לטיפול, עם זמן הישרדות ללא התקדמות הגידול (Progression free survival - PFS) של 9.8 חודשים לעומת 7.4 חודשים, ואחוז תגובה (objective response rate- ORR) של 81.1% לעומת 56.3%, לעומת מטופלות שקיבלו ציספלטין+גמזר. גם ההישרדות הכוללת (overall survival-OS) הייתה טובה יותר. (11)

(2) **Checkpoint inhibitors** - תרופות המעודדות פעילות של מערכת החיסון כנגד תאי הגידול. בגידולים שמבטאים חלבון שנקרא **PDL1** ניתן לטפל בתרופה **pembrolizumab**, המשמשת באינדיקציה לטיפול במחלות סרטן שונות כולל מלנומה (סרטן העור) גרורתית, סרטן ריאה ולימפומה מסוג הודג'קין. היא ניתנת באינדיקציה לטיפול ב-TNBC מתקדם גם כטיפול נאואדג'ובנטי (לפני ניתוח) משולב עם כימותרפיה נוספת, וגם כטיפול אדג'ובנטי (לאחר ניתוח) יחיד. בנוסף, היא משמשת גם לטיפול ב-TNBC גרורתי. השם המסחרי של התרופה הינו **קיטרודה**. זהו נוגדן הומני ספציפי כנגד הרצפטור ל-PD1 שנמצא על-פני תאי T. תאי הסרטן יודעים לייצר חומר (PDL1) שנקשר לרצפטור הנ"ל ומונעים את פעילותו, וכך פוגעים בפעילות של תאי T כנגד תאי הסרטן. דרך מניעת הקישור הזה, נמנעת הפגיעה בפעילות החיסונית כנגד תאי הגידול. (12,13)

תרופה נוספת ממשפחה זו שנחקרה היא **atezolizumab**. מחקר שפורסם ב-08/21 בדק את הטיפול בתרופה זו בשילוב עם הכימותרפיה paclitaxel לטיפול ב-TNCB מתקדם ב-651 מטופלות. התוצאות הראו שהוספה של הנוגדן atezolizumab **לא שיפרה** את הזמן ללא התקדמות הגידול (PFS) **ולא השיגה תגובה טובה יותר** בקבוצת המטופלות שהגידול שלהן היה חיובי ל-PDL1 (ולכן החוקרים שיערו שגיבו היטב לטיפול המשולב, בניגוד לתוצאות) לעומת טיפול כימותרפי בלבד. (14) atezolizumab הוסרה ב-08/21 מה-guidelines של ה-NCCN (6)

3) **מעכבי האנזים PARP** - אנזים זה אחראי למנגנון תיקון תאי של שברים בחומר הגנטי, ה-DNA. ע"י פגיעה במנגנון התיקון הנ"ל לתא אין יכולת להשתכפל בצורה תקינה ובסופו של דבר יהיה תהליך של מוות תאי. תרופות אלו הוכחו כאפקטיביות רק עבור גידולים המכילים **מוטציה בגן BRCA**, אך מחקרים רבים בודקים כעת תגובה אפשרית של תאי גידול **שאינם מכילים מוטציה זו** כאשר מעכב PARP משולב עם תרופות נוספות כדוגמת תרופות אימונותרפיות (15). התרופות ממשפחה זו שמאושרות לשימוש עבור TNBC גרורתי הן **olaparib** שנמכרת תחת השם **lynepraza** ו-**talazoparib** שנמכרת תחת השם **talzenna** (16, 17). ההמלצה לטיפול בתרופות אלו ב-TNBC עם מוטציה ל-BRCA לפי ה-NCCN היא המלצה חזקה (קטגוריה 1) (6).

4) **Sacituzumab govitecan** - תרופה השייכת למשפחת ה-Antibody-drug conjugate (ADC), משפחה של נוגדנים מצומדים תרופה שפועלים כנגד חלבון ספציפי. התרופה מורכבת מנוגדן (RS7) דרכו היא נקשרת לחלבון שתא הגידול מבטא (TROP2) וכך נכנסת לתא, ושם משחררת חומר שפועל כנגד האנזים טופואיזומראז 1, שיש לו תפקיד בתהליך השכפול של החומר הגנטי (DNA) בתא. פגיעה זו מובילה לעצירת השכפול לבסוף למוות תאי (18). ב-08/21 ה-NCCN guidelines עודכנו כך שתרופה זו הפכה להיות אחת מהאפשרויות המומלצות לטיפול בחזרה של TNBC או בגידול גרורתי, לאחר 2 קווי טיפול קודמים (6). התרופה נמכרת תחת השם **trodelvy**. מחקר ASCENT שפורסם ב-08/21 בדק את השימוש ב-trodelvy בהשוואה לכימותרפיה אחרת כטיפול יחיד ב-468 מטופלות עם TNBC גרורתי עמיד או עם חזרה של הגידול. התוצאות הראו שיפור מובהק סטטיסטית בזמן ההישרדות ללא התקדמות הגידול (PFS) של 5.6 חודשים בקבוצה שקיבלה trodelvy לעומת 1.7 חודשים בקבוצה שקיבלה טיפול כימותרפי אחר, ושיפור משמעותי בזמן ההישרדות הכוללת (OS) בקבוצת ה-trodelvy עם 12.1 חודשים לעומת 6.7 חודשים בקבוצת הכימותרפיה. בנוסף, גם התגובה לטיפול (ORR- objective response rate) הייתה טובה יותר עם 35% תגובה בקבוצת ה-trodelvy לעומת 5% תגובה בקבוצת הכימותרפיה. לא היה הבדל מבחינת אחוז המטופלות שסבלו מתופעות לוואי משמעותיות בין 2 הקבוצות (19).

2. טיפולים חדשניים:

נעשים כיום מחקרים קליניים רבים, רובם בשלבים מוקדמים, על אפשרויות טיפול נוספות כדוגמת:

2.1 מעכבים של תהליך מחזור חלוקת התא:

2.1.1 מעכבי חלבונים ממשפחת ה-CDK - לחלבונים אלו תפקיד חשוב בשלבי חלוקת התא השונים. פגיעה בהם מובילה לעצירה ביכולת חלוקת התא ולבסוף למוות תאי. דוגמאות לתרופות ממשפחה זו:

Etoposide 2.1.1.1

מה זה?: התרופה פועלת דרך עיכוב של האנזים טופואיזומראז 2, שיש לו תפקיד בתהליך השכפול התקין של החומר הגנטי DNA בתא. העיכוב הזה מוביל לטעויות בשכפול, שהתוצאה שלהן לבסוף היא מוות תאי.

שלבי פיתוח: התרופה מאושרת לשימוש ע"י ה-FDA באינדיקציה לטיפול בסרטן ריאות (SCLC) וסרטן אשכים בשילוב עם כימותרפיות נוספות. (24)

הוכחות ליעילות התרופה: מחקר בפאזה 2 שפורסם ב-09/21 בדק את התוצאה של טיפול משולב ב-etoposide עם התרופה apatinib ב-40 מטופלות עם TNBC גרורתית שנכשלו על לפחות קו טיפול קודם אחד. התוצאות הראו זמן הישרדות ללא התקדמות הגידול (PFS) של 6 חודשים בממוצע והישרדות כוללת (OS) של 24.5 חודשים. בנוסף, 21 מטופלות השיגו התייבבות של המחלה. (25) תופעות הלוואי הנפוצות ביותר שנצפו במחקר זה היו יתר לחץ-דם (65%), בחילות והקאות (47%).

תופעות לוואי: התופעה המדווחת הנפוצה ביותר היא נויטרופניה- ירידה בספירת התאים הנויטרופילים.

איך להשיג את התרופה?: ניתן לקבל את התרופה במסגרת השתתפות במחקר קליני, כדוגמת מחקר [NCT03805399](#) -FUTURE, או [NCT03805399](#).

Palbociclib 2.1.1.2

מה זה?: פועלת דרך עיכוב של החלבונים CDK4/6.

שלב פיתוח: התרופה מאושרת לשימוש ע"י ה-FDA לטיפול בסרטן שד גרורתית חיובי לרצפטור להורמונים אסטרוגן ופרוגסטרוגן, בשילוב תרופה נוספת. היא נמכרת תחת השם (Ibrance). (20)

הוכחות ליעילות התרופה:

- מחקרים שנעשו בעבר הראו שהתרופה הייתה יעילה בשילוב עם טיפול הורמונלי עבור חולות עם סרטן שד שהוא שלילי לסמן HER2 אך **חיובי להורמונים**.
- במחקר פרה-קליני שבדק את השפעת התרופה על תרבויות תאי TNBC, בשילוב עם הכימותרפיה ציספלטין, התוצאות הראו שהטיפול המשולב השיג עיכוב טוב יותר בגדילת התאים ועודד יותר מוות תאי של תאי הסרטן. (21)

- מחקר נוסף שפורסם לאחרונה בחודש 07/22 הראה שהוספה של לידוקאין יחד עם הטיפול ב-palbociclib לתרבויות התאים השיג תוצאות טובות יותר והגביר את האפקט הטיפולי של (22). (paclociclib)
תופעות לוואי: תופעות שיכולות להופיע במעל 10% מהמטופלים כוללות: ירידה בספירה של תאי דם לבנים (נויטרופילים, לויקוציטים), אנמיה, זיהומים, עייפות, בחילות, הקאות, נשירת שיער, שלשול, פריחה, הופעת חום. (23)
איך להשיג את התרופה?: ניתן לקבל את התרופה באמצעות הצטרפות למחקר קליני.

2.1.2 מעכבי מיקרוטובולים - מיקרוטובולים הם חלבונים המרכיבים את השלד התאי. דרך הפרעה לפעילותם נגרמת הפרעה לתהליך חלוקת התא. קיימות בשוק מספר תרופות בשימוש ממשפחה זו, לדוגמה כימותרפיות ממשפחת הטקסנים, ו-eribulin.

Ixabepilone 2.1.2.1

מה זה?: תרופה הפועלת דרך עיכוב מיקרוטובולים
שלב פיתוח: התרופה מאושרת לשימוש ע"י ה-FDA לטיפול בסרטן שד.
הוכחות ליעילות התרופה: התרופה נבדקה ב-2 מחקרים קליניים בשלב 3 (NCT0080301 ו-NCT00082433). ב-2 מחקרים אלו התרופה נבדקה יחד עם capecitabine והשוותה לטיפול ב-capecitabine לבדה. התוצאות הראו שהוספה של Ixabepilone ל-capecitabine האריכה את זמן ההישרדות ללא התקדמות הגידול (1.7 חודשים לעומת 4.2 חודשים בטיפול המשולב) והכפילה את התגובה לטיפול (15% לעומת 31% בטיפול המשולב) ב-443 מטופלות עם TNBC. חשוב לציין ההישרדות הכוללת **לא השתנתה משמעותית** בין הקבוצות השונות. (27)

תופעות לוואי: תופעות לוואי נפוצות כוללות ירידה בספירה של תאי הדם מכל השורות (נויטרופניה, לויקופניה, אנמיה ותרומבוציטופניה), עייפות, כאבי שרירים, נוירופתיה (פגיעה עצבית) פריפריית (28).

איך להשיג את התרופה?: התרופה נמכרת תחת השם **ixempra** ומאושרת לשימוש ע"י ה-FDA עבור סרטן שד מתקדם או גרורתי, בשילוב עם capecitabine, לאחר כישלון של מספר קווי טיפול קודמים שכללו תרופות ממשפחת האתרציקלינים וטקסנים. בנוסף היא מאושרת לשימוש כתרופה יחידה לאחר כישלון של קווי טיפול אלו ובנוסף כישלון של טיפול ב-capecitabine. (28)

AMXI-5001 2.1.2.2

מה זה?: תרופה ניסיונית חדשה שפועלת במנגנון כפול של עיכוב מיקרוטובולים + עיכוב האנזים PARP.

שלב פיתוח: התרופה נבדקת במחקר קליני פאזה 1 ופאזה 2
הוכחות ליעילות התרופה: התרופה נבדקה במחקר פרה-קליני על 110 תרבויות של תאים סרטניים מסוגים שונים של גידולים. התוצאות הראו שהתרופה עיכבה גם פעילות בתאים שהכילו מוטציה ל-BRCA (עליהם מעכבי PARP פועלים) וגם בכאלו שלא. כמו כן, הפוטנטיאל (חוזק הפעילות) של התרופה הייתה גבוהה עד פי 1,000 מזו של מעכבי PARP מוכרים אחרים. התרופה השיגה תוצאות טובות יותר בהשוואה למעכבי PARP אחרים, מעכבי מיקרובטובולים אחרים או שילוב של השניים (26).

תופעות לוואי: התרופה לא נבדקה עדיין במחקרים קליניים על בני אדם ולכן אין מידע על תופעות לוואי.

איך להשיג את התרופה?: ניתן לקבל את התרופה במסגרת המחקר הקליני [NCT04503265](#) שמגייס כרגע חולים עם סוגי סרטן שונים הכוללים סרטן שד

2.2 טיפולים הורמונליים המוכוונים כנגד הרצפטור להורמון אנדרוגן

רצפטור זה מבוטא בתת-קבוצה מסוימת של TNBC שנקראת **LAR** ומהווה כ-28% ממקרי ה-TNBC.

Bicalutamide 2.2.1

מה זה?: התרופה פועלת דרך עיכוב של הרצפטור לאנדרוגן. היא ניתנת דרך הפה. (29)
שלב פיתוח: התרופה מאושרת לשימוש ע"י ה-FDA במינון של 50 מ"ג באינדיקציה של טיפול בסרטן פרוסטטה גרורת. (30) מינון גבוה יותר אינו מאושר לשימוש עדיין.

הוכחות ליעילות:

- התרופה הוכחה במחקרים קודמים עבור סרטן פרוסטטה, וכעת נמצאת במחקרים קליניים פאזה 2 בשילוב עם תרופות שונות לטיפול ב-TNBC במחשבה שתאי גידול שמבטאים רצפטור לאנדרוגן יגיבו בצורה טובה לתרופה.
- במחקר על תרבויות של תאי TNBC, טיפול ב-bicalutamide השיג עיכוב משמעותי ביכולת ההתרבות והחדירה של התאים (31).

תופעות לוואי: במעל 10% מהמטופלים היה ביטוי של גלי חום, כאבים (ללא מיקום ספציפי), עצירות, בחילה, בצקת, קוצר נשימה ועוד. (30)

איך להשיג את התרופה?: נעשים כעת מספר מחקרים קליניים לגבי השימוש ב-bicalutamide בשילוב תרופות שונות נוספות עבור תת-קבוצה של TNBC עם ביטוי של רצפטור לאנדרוגן, למשל [NCT03090165](#). כמו כן, התרופה מאושרת לשימוש בארץ ע"י משרד הבריאות ונמצאת בסל התרופות לאינדיקציות אחרות, ולכן ניתן לקבל אותה באמצעות טופס 29ג' (אישור לשימוש בתרופה שלא בהתוויה המקורית).

2.3 מעכבי מסלול יצירת כלי דם - מעכבי VEGF/VEGFR:

החלבון VEGF (vascular endothelial growth factor) הוא חומר המיוצר ביתר על ידי תאי הגידול ומעודד יצירת כלי דם, החשובים להתפתחות, הישרדות הגידול ויכולת החדירה שלו לסביבתו. לצורך פעילות החלבון הוא צריך להיקשר לרצפטור VEGFR. תרופות המפריעות לתהליך הקישור הזה הן בעלות פוטנציאל לעכב את תאי הגידול.

2.3.1 Bevacizumab

מה זה?: נוגדן הומני (שמקורו בבני אדם) שפועל כנגד החלבון VEGF ונמצא בשימוש לטיפול בסוגי סרטן רבים [\(32\)](#)

שלבי פיתוח: התרופה נמכרת תחת השם **avastin** ומאושרת לשימוש ע"י ה-FDA עבור מספר רב של סוגי סרטן, אך כרגע לא מאושרת באינדיקציה של סרטן שד. [\(33\)](#)

הוכחה ליעילות התרופה: אנליזה שסקרה 16 מחקרים קליניים קודמים, בהם השתתפו סה"כ 5,689 מטופלים עם TNBC גרורת, מצאה ששילוב של **bevacizumab עם כימותרפיה השיג תוצאות טובות יותר לעומת טיפול כימותרפי לבד** מבחינת הישרדות ללא התקדמות הגידול ומבחינת התגובה לטיפול. מתוך השילובים שנבדקו, **החוקרים מצאו כי השילוב של bevacizumab עם כימותרפיה ממשפחת הטקסנים ו-capecitabine השיג את התוצאות הטובות ביותר ב-TNBC גרורת.** [\(34\)](#)

תופעות לוואי: במעל 10% מהמטופלים נצפו: דימום מהאף, כאבי ראש, יתר לחץ-דם, נזלת, חלבון בשתן, שינוי בטעם, עור יבש, דימום רקטלי, כאבי גב.

איך להשיג את התרופה?: התרופה אושרה ע"י ה-FDA בעבר ב-2008 באינדיקציה לטיפול בסרטן שד גרורת, אך **ב-2011 האינדיקציה הזו הוסרה** לאחר שלא נצפו יעילות וביטוחות מספקים לשימוש בתרופה. עם זאת, הרופא המטפל יכול לרשום את התרופה הזו למרות הסרת האינדיקציה [\(35\)](#).

2.3.2 Apatinib

מה זה?: תרופה ניסיונית שפועלת כנגד הרצפטור VEGFR

שלבי פיתוח: התרופה נמצאת כעת בניסויים קליניים שונים לבדיקת הבטיחות והיעילות שלה בטיפול ב-TNBC ובסוגי סרטן נוספים. היא קיבלה אישור FDA לשימוש כ-orphan drug (תרופה שמאושרת עבור מחלות נדירות עם מעט חולים) עבור סוגי סרטן אחרים (cystic adenoid carcinoma וסרטן קיבה מסויים). (37, 36)

הוכחה ליעילות התרופה: מחקר שפורסם ב-09/22 בדק את יעילות ובטיחות הטיפול ב-apatinib בשילוב הכימותרפיה vinorelbine לעומת טיפול כימותרפי לבד במטופלים עם TNBC מתקדם, לאחר כישלון של שני קווי טיפול. הקבוצה שקיבלה את הטיפול המשולב השיגה שיפור בזמן ללא התקדמות הגידול (PFS) לעומת הקבוצה שקיבלה כימותרפיה בלבד (3.9 חודשים לעומת חודשיים), אך לא היה שיפור משמעותי בשיעור התגובה לטיפול (9.1% בטיפול המשולב לעומת 6.3%). (38)

תופעות לוואי: תופעות הלוואי החמורות שנצפו במחקר הנ"ל היו רק תופעות הקשורות בירידה בשורות הדם (אנמיה, ירידה בטסיות, ירידה בלויקוציטים, ירידה בגרנולוציטים).
איך להשיג את התרופה?: ניתן לקבל טיפול בתרופה כרגע רק דרך הצטרפות למחקר קליני כדוגמה מחקר FUTURE הסיני (NCT03805399)

2.4 שימוש בתאי T עצמיים של המטופל

מה זה?: תאים אלו מופקים מהגידול עצמו ועוברים תהליכים שונים שיאפשרו להם לזהות בצורה ספציפית ואפקטיבית את תאי הגידול. לאחר מכן התאים מוחזרים חזרה לגופו של המטופל, שם הם מזהים ונלחמים בתאי הגידול. (1) הטיפול באמצעות תאי T כולל בתוכו מספר טכנולוגיות, לפי המודיפיקציות השונות שהתאים עוברים מחוץ לגוף (39, 40):

- (1) **CAR-T- chimeric antigen receptor** - התאים מהונדסים גנטית כך שיבטאו רצפטור מלאכותי שיזהה חלבון (אנטיגן) המבוטא על-פני תאי הסרטן.
- (2) **TCR- T cell receptor therapy** - התאים מהונדסים כך שיבטאו רצפטור טבעי שיזהה חלבון בתא הסרטן שיכול להיות מבוטא גם על פני התא, אך גם בתוך התא.
- (3) **TIL- tumor infiltrating lymphocytes** - שיטה נוספת בה התאים לא עוברים מודיפיקציה גנטית, אלא רק נבחרים תאים בעלי תכונות ספציפיות, עוזרים להם להתרבות, ומחזירים אותם לגוף המטופל.

שלבי פיתוח: שיטות אלו נמצאות עדיין במחקרים ראשוניים בשלבים מעבדתיים ובמודלים של חיות עבור גידולים סולידיים כדוגמת TNBC. טיפולים בטכנולוגיה של CAR-T כבר אושרו לשימוש ע"י ה-FDA עבור לימפומה מסוגים שונים (41,42)

הוכחה ליעילות התרופה: מחקר שעשה שימוש בטכנולוגיה של CAR-T עבור 4 מטופלות עם TNBC גרורתי הראה **תוצאות שליליות** כאשר התאים שהוזרקו נצפו בדם של רק 2 מטופלות ונעלמו לאחר

זמן קצר. כמו כן, 2 מטופלות נפטרו וב-2 נוספות נראתה התקדמות של המחלה (43). יש צורך במחקרים נוספים בתחום להערכת יעילות ובטיחות הטכנולוגיה.

תופעות לוואי: במחקר הנ"ל ב-2 המטופלות בהן נצפו CAR-T cells בדם לא היו תופעות לוואי, אך אין להסיק מכך על תופעות לוואי אפשריות של הטיפול ויש צורך במחקרים נוספים.

איך להשיג את התרופה?: ניתן לקבל את הטיפול רק דרך השתתפות במחקר קליני, כדוגמת המחקר [NCT03449108](#) שעושה שימוש ב-TIL לטיפול בחולות עם TNBC.

לסיכום, מחקרים רבים נעשים בתחום של חיפוש תרופות חדשות ומטרות חדשות כנגדן ניתן להכווין את הטיפול ב-TNBC. רוב המחקרים נמצאים עדיין בפאזה 1 או 2, כלומר בשלבים של הערכת בטיחות ויעילות התרופה, אך עדיין לא במחקר קליני בו בודקים את הטיפול על מספר רב של מטופלות ומשווים אותו לטיפולים קיימים אחרים בשוק. חלק ממחקרים אלו נעשים על תרופות פוטנציאליות חדשות, וחלק על שלובים אפשריים של תרופות קיימות.

קיימים מספר מחקרים בתחום של הכוונת הטיפול כנגד מוטציות ספציפיות, כדוגמת מוטציה בגן TP53 וב-FGFR, אך לבינתיים מדובר במחקרים ראשוניים ללא תוצאות מספקות.

תחום נוסף בו נעשים כרגע מספר מחקרים הוא עבור שימוש בתרופות ממשפחת מעכבי ה-PARP, שעד כה שימשו לטיפול עבור סרטן שד עם מוטציה בגן BRCA, גם עבור גידולים שאינם מכילים את המוטציה הזו במחשבה שבשילוב עם תרופה נוספת כן ניתן להשיג תגובה טיפולית טובה גם בגידולים אלו. דוגמה למספר מחקרים כאלו:

- (1) [NCT05035745](#) - מחקר שבודק את המשלב selinxor + talazoparib
- (2) [NCT03911973](#) - מחקר שבודק את המשלב gedatolisib + talazoparib
- (3) [NCT03901469](#) - מחקר שבודק את המשלב ZEN003694 + talazoparib
- (4) [NCT04683679](#) - מחקר שבודק את משלב של קרינה עם טיפול ב-pembrolizumab + talazoparib

בטבלה בלינק המצורף ניתן לראות רשימה של ניסויים קליניים בתרופות המוכוונות כנגד מטרה ספציפית, מחולקים לפי המסלול/חלבון כנגדו הם פועלים, שלב הניסוי, והאם כרגע מגייס משתתפים - [טבלת ניסויים קליניים \(44\)](#).

3. טיפולים אלטרנטיביים:

- תחום זה כולל סוגי טיפולים רבים ושונים שלעתים נעשה בהם שימוש כטיפולים משלימים בחולי סרטן. טיפולים אלו יכולים לסייע בהקלה על תופעות לוואי כגון עייפות, בחילות והקאות הנגרמות עקב

הטיפולים הקונבנציונליים, וכן בהקלה על תחושות של מתח וחרדה שיכולות להתלוות לאבחנה של סרטן.

- עד כה, לא נמצא אף טיפול אלטרנטיבי שהוכח כבעל תכונות אנטי-סרטניות ואפקטיבי מספיק ביחס לטיפולים הקונבנציונליים הקיימים בשוק.
- יש לזכור שלכל טיפול, ובכלל זה גם תוספי מזון ותרופות מבוססות צמחים, יש תופעות לוואי אפשריות ואינטרקציות עם תרופות אחרות ולכן יש להתייעץ עם הרופא המטפל (45).

3.1 אקופונקוטורה

מה זה?: דיקור סיני הינה שיטה ידועה ומוכרת בה מחדירים מחטים קטנות לנק' נבחרות בגוף.

שלבי פיתוח: טיפול זה מוכר שנים רבות ונעשה בו שימוש למטרות רבות ושונות, חלקן מוכחות מדעית כאפקטיביות וחלקן לא.

הוכחה ליעילות הטיפול:

- מספר מחקרים שנעשו בעבר הוכיחו שדיקור סיני **יכול להקל על בחילות והקאות** במטופלים עם סרטן. במטה-אנליזה שפורסמה ב-2022 וסקרה 18 מחקרים כאלו עם 1136 מטופלים נמצא שהקבוצה שטופלה דיקור סיני במקביל לכימותרפיה סבלה פחות מבחילות והקאות כתוצאה מהטיפול, ובנוסף סבלה פחות משלשולים, עצירות ואובדן תיאבון. התוצאות היו מובהקות סטטיסטית (46).
- אנליזה נוספת מ-2020 של 14 מחקרים קליניים עם 920 מטופלים מצאה **הפחתה בכאבים** עבור חולי סרטן שקיבלו טיפול משלים בדיקור סיני בנוסף לטיפול במשככי כאבים, ותוספת זו עזרה להפחית את המיבון של משככי הכאבים (47)

תופעות לוואי: הטיפול נחשב בטוח וללא תופעות לוואי משמעותיות ידועות. יש להיזהר במיוחד מזיהומים בחולי סרטן ולהקפיד על שימוש במחטים סטריליות.

איך להשיג את הטיפול?: ניתן למצוא מטפלים בדיקור סיני דרך שירותי רפואה משלימה שניתנים במרבית קופות החולים או במסגרת פרטית.

3.2 מיינדפולנס

מה זה?: שיטת מדיטציה בה מתרגלים מודעות באמצעות טכניקות נשימה, דמיון מודרך וטכניקות נוספות.

(51)

הוכחה ליעילות הטיפול: סקירה שפורסמה ב-2019 של 26 מחקרים בהם השתתפו 3,476 מטופלים עם סרטן מסוגים שונים הראתה שאלו שתרגלו טכניקה של מיינדפולנס חוו פחות תחושות של חרדה, דיכאון, עייפות וסטריס. (48)

תופעות לוואי: מדובר בטכניקה בטוחה ללא תופעות לוואי ידועות.

איך להשיג את הטיפול?: ישנן אפליקציות דרכן ניתן לתרגל מיינדפולנס כדוגמת [headspace](https://www.headspace.com) ו-[calm](https://www.calm.com).

3.3 יוגה

מה זה? שיטת אימון ששמה דגש על חיבור בין גוף ונפש, ומטרתה היא לעזור למתרגלים אותה להגיע לשלווה נפשית. באמצעות טכניקות שונות הכוללות אספקטים פיזיים ומנטליים.

הוכחה ליעילות הטיפול:

- סקירה שפורסמה ב-2020 של 24 מחקרים עם 1,600 מטופלות עם סרטן שד מצאה כי יוגה השיגה **שיפור קטן עד בינוני בעייפות** הקשורה במחלה ובאיכות חייהן של המטופלות. (49)
- סקירה נוספת מ-2021 של 26 מחקרים בהם השתתפו 1,486 מטופלים עבור שימוש ביוגה להקלה תסמיני דיכאון, ובנוסף של 16 מחקרים בהם השתתפו 977 מטופלים עבור שימוש ביוגה להקלה על תסמיני חרדה, מצאה כי תרגול יוגה היה מועיל ב-2 המקרים במטופלים עם סוגי סרטן שונים. רוב המחקרים הללו עסקו בנשים עם סרטן שד. (50)

תופעות לוואי: מדובר בפעילות גופנית בטוחה כאשר מתבצעת תחת הדרכה מתאימה.

איך להשיג את הטיפול?: ניתן למצוא תרגולי יוגה רבים, פרטיים או במסגרת מכוני כושר. פרטי קשר של 2 מטפלים שעוסקים גם בנושא של סרטן:

1. גל גו'ארי, באזור עמק חפר, טלפון: 050-2176906

2. סיגל ביבר, באזור המרכז, טלפון: 054-5395748

שאלת מחקר #2

איזה ניסויים קליניים מתקיימים כרגע בעולם בנושא של טיפולים ל- triple negative breast cancer (TNBC) בשלב 1/2/3 ויכולים להתאים למצבה של מיטל?

ממצאים רפואיים

קיימים מחקרים קליניים רבים בתחום של TNBC ברחבי העולם, חלקם בשלבים מוקדמים וחלקם בשלבים מתקדמים יותר. לכל מחקר מצורפים פרטים של איש קשר מרכזי, אך יש לשים לב שבעמוד של כל מחקר (שהקישור שלו מצורף) יש רשימה של בתי"ח ומרכזים בהם מתבצע המחקר ולכל אחד מהם יש אנשי קשר נוספים שניתן לפנות אליהם במידה ומעוניינים במרכז מסויים מתוך הרשימה. בנוסף, בסוף פרק זה ניתן למצוא טבלה מסכמת של מחקרים קליניים בחו"ל לצורך נוחות והתמצאות.

1. מחקרים קליניים בישראל:

1.1 ניסוי שלב 1 לבדיקת שילוב של ABBV-927 עם ABBV-181, ABBV-368 ו/או כימותרפיה

עבור חולים עם גידולים מוצקים מתקדמים מקומית או גרורתיים

הטיפול הנבדק:

ABBV-368 - זהו נוגדן הומני מונוקלונלי כנגד רצפטור של TNF (tumor necrosis factor) שנקרא OX40. רצפטור זה מבוטא על-גבי סוג מסויים של תאי T. מטרת הנוגדן היא לגרום לשפעול של תאי T מסויים, ובכך לגרום להם להילחם בתאי הגידול (1).

ABBV-927 - זהו נוגדן מונוקלונלי כנגד רצפטור שנקרא CD40, הדרוש לאקטיבציה והתרבות של תאי (2) T.

ABBV-181 - זהו נוגדן מונוקלונלי כנגד רצפטור שנקרא PD1, שנמצא על גבי תאי (3) T.

תיאור המחקר: מחקר זה הוא מחקר שלב 1, אקראי, ללא סמיות, הכולל 2 חלקים - שלב של העלאת מינון ושלב של הרחבת מינונים. המחקר כולל מספר זרועות טיפול בכל אחד מהשלבים. הזרוע הרלוונטית למצבה של מיטל כוללת טיפול משולב ב- ABBV-927 + ABBV-368.

מספר משתתפים: 150 משתתפים בעולם, 15 משתתפים בארץ

שלב המחקר: פאזה 1

מיקום: שיבא

איש קשר: ד"ר טליה גולן, טלפון: 03-5305338

קישור:

משרד הבריאות:

https://my.health.gov.il/CliniTrials/Pages/MOH_2019-05-02_007091.aspx

Clinicaltrials.gov: [NCT03893955](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03893955)

1.2 מחקר TENACITY: טיפול ב-AL101 במטופלים עם סרטן שד גרורתי עם הפעלה של מסלול

Notch

הטיפול הנבדק:

AL-101 - תרופה זו גורמת לעיכוב של מסלול Notch בתא באמצעות חלבון הנקרא GSI (gamma-secretase inhibitor). פעילות יתר של מסלול זה מעודדת התפתחות של מחלות סרטן מסוימות, כולל סרטן שד. (4, 5)

תיאור המחקר: מטרת המחקר היא לבחון את היעילות והבטיחות של טיפול בתרופה AL-101 בנבדקים עם TNBC נשנה או גרורתי, עם הפעלה של מסלול Notch. המחקר הוא ללא אקראיות וללא סמיות.

מספר משתתפים: 73 משתתפים בעולם, 25 בארץ

שלב המחקר: פאזה 2

מיקום: רמב"ם, בילינסון, קפלן הדסה עין-כרם, שערי צדק.

איש קשר:

דוא"ל	טלפון	שם איש קשר	בי"ח
L_RAPAPORT@rambam.health.gov.il	04-7776423	ד"ר קרן דרומאה	רמב"ם
barav@clalit.org.il	052-3433067	פרופ' רינת ירושלמי	בילינסון
yaelsha@clalit.org.il	08-9441106	פרופ אלה עברון	קפלן
estherta@hadassah.org.il	054-2626027	פרופ' שני פאלוך	הדסה עין-כרם
yairp@szmc.org.il	02-6555727	ד"ר רות אייזקסון	שערי צדק

קישור:

משדר הבריאות:

https://my.health.gov.il/CliniTrials/Pages/MOH_2020-10-13_009155.aspx

Clinicaltrials.gov: [NCT04461600](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04461600)

- **הערה-** יש לבדוק האם קיימת מוטציה ל-Notch כדי להשתתף במחקר

1.3 מחקר ב-AM003 שלב 1 הניתן בהזרקה לתוך הגידול לחולים עם גידולים מוצקים מתקדמים

מקומית או גרורתיים

הטיפול הנבדק:

AM003- תרופה המותאמת אישית ומפותחת על בסיס דגימה מהגידול של כל מטופל. לתרופה יש

יכולת להיקשר למטרה או מטרות ספציפיות ולעורר תגובה של מערכת החיסון המולדת והנרכשת

כנגד הגידול (45)

תיאור המחקר: התרופה AM003 ניתנת לראשונה לבני אדם במסגרת מחקר זה. זהו מחקר פאזה 1

שמטרתו לבדוק את בטיחות הטיפול, המינון הנסבל המקסימלי וכן לקבוע את פעילותה נוגדת

הממאירות בחולים עם גידולים מוצקים. התרופה מוזרקת ישירות לתוך הגידול וניתנת פעם בשבוע

במשך 4 שבועות ולאחר מכן פעם בשבועיים למשך 6 שבועות נוספים.

מספר משתתפים: 15

שלב המחקר: פאזה 1

מיקום: בי"ח שיבא, רמב"ם, איכילוב, הדסה עין-כרם

אישר קשר:

דוא"ל	טלפון	שם איש קשר	בי"ח
llanit.Redinsky@sheba.health.gov.il	03-5302840	ד"ר איתן בן-עמי	שיבא
I_KOLSKY@rambam.health.gov.il	04-7776717	ד"ר רות פרץ	רמב"ם
yasminlevi@tlvmc.gov.il	03-6973021	ד"ר רווית גבע	איכילוב
nechamas@hadassah.org.il	050-9010225	פרופ' אהרון פופובצר	הדסה עין-כרם

קישור:

https://my.health.gov.il/CliniTrials/Pages/MOH_2022-03-29_010690.aspx

1.4 מחקר לשימוש בננו-חלקיקים עם קרינה אלקטרומגנטית בחולים עם גידולים סולידיים

גרורתיים

הטיפול הנבדק:

מדובר בטכנולוגיה חדשנית של חברת new phase שגורמת להרס של גידולים סרטניים באמצעות חום. הטכנולוגיה מורכבת מ-2 חלקים:

- (1) הזרקת חומר המורכב מננו-חלקיקים המכילים בתוכם חלקיקי ברזל. החלקיקים האלו מגיעים לתאי הגידול בגוף באמצעות מערכת הדם.
- (2) לאחר מספר שעות, ייעשה שימוש בקרינה אלקטרומגנטית (בדומה לקרינה שפולט מכשיר MRI, שאינה מסוכנת) המחממת את חלקיקי הברזל האלו, מה שמוביל לחימום תאי הגידול והרס שלהם. מאחר ותאי הגידול יותר רגישים לחום מאשר תאים בריאים, הם ייפגעו ללא פגיעה בתאים בריאים אחרים (46).

תיאור המחקר: זהו ניסוי היתכנות ראשון בבני אדם להערכת פרופיל הבטיחות של חומר ההזרקה והקרינה האלקטרומגנטית. כמו כן, מטרת המחקר היא להעריך את פיזור הננו-חלקיקים בגוף ולקבוע את המינון ההתחלתי למחקרי יעילות בהמשך. במהלך הטיפול שיקבלו המשתתפים הם יישארו להשגחה לאשפוז לילה. לאחר קבלת הטיפול תהיה תקופת מעקב שתימשך חודש סה"כ ותכלול בדיקות דם ושתן, ובדיקת MRI לפני הטיפול ובתום התקופה.

מספר משתתפים: 21

שלב המחקר: פאזה 1

מיקום: בי"ח בילינסון, פתח-תקווה

אישיק קשר: פרופ' סלומון שטמר, טלפון- 03-9378089

קישור:

https://my.health.gov.il/CliniTrials/Pages/MOH_2022-09-18_012060.aspx

1.5 מחקר FORTITUDE-301: שימוש ב-Bemarituzumab בגידולים סולידיים עם ביטוי יתר

של FGFR2b

הטיפול הנבדק:

Bemarituzumab - זהו נוגדן כנגד הרצפטור FGFR2b. כאשר התרופה נקשרת לנוגדן זה, היא מעכבת אותו וגורמת להפעלה של תאים של מערכת החיסון כנגד התא הסרטני שמבטא את הרצפטור הזה. במחקר שלב 2 שבדק את השימוש בתרופה הזו על 155 מטופלים עם סרטן קיבה שחולקו לקבוצה שקיבלה טיפול וקבוצת ביקורת שקיבלה פלסבו, התוצאות הראו הארכה בזמן ההישרדות הכוללת (OS) של 5.7 חודשים בקבוצה שקיבלה את הטיפול, ולכן החוקרים מאמינים כי יש לתרופה זו פוטנציאל טיפולי בגידולים נוספים עם ביטוי יתר של (47) FGFR.

תיאור המחקר: מטרת המחקר היא להעריך את בטיחות הטיפול והמינון הנסבל של התרופה bemarituzumab במטופלים עם גידולים סולידיים עם ביטוי יתר של הרצפטור FGFR2b, וכן להעריך את יעילותה הראשונית כטיפול אנטי-סרטני.

מספר משתתפים: 303

שלב המחקר: פאזה 1b/2

מיקום: מרכזים רבים ברחבי העולם (בארה"ב, קנדה, אוסטרליה וברחבי אירופה), כולל ב"ח בילינסון בישראל

אישיק קשר:

Amgen call center

Phone: 866-572-6436

Mail: medinfo@amgen.com

קישור: [NCT05325866](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05325866)

1.6 מחקר ב-Allocetra-OTS כטיפול יחיד או משולב בגידולים סולידיים

הטיפול הנבדק:

מדובר בטיפול אימונותרפי שמבוסס על שימוש במערכת החיסונית של הגוף כדי לגרום לה לפעול כנגד תאי הגידול. בטיפול זה משתמשים בתאים שמפיקים מדם של אנשים בריאים, אותם מעבירים תהליכים כלשהם כאשר הם מחוץ לגוף, על מנת שיהיו תאים של מערכת החיסון שנקראים תאים בולעניים (מאקרופאג'ים) ויגרמו להם לפעול כנגד תאי הסרטן כאשר יוזרקו לגופו של המטופל. (48)

תיאור המחקר: מטרת המחקר היא להעריך את בטיחות ויעילות הטיפול ב-allocetra-OTS, שיינתן כטיפול יחיד או בשילוב מעכב של nivolumab (PD1). הטיפול ניתן כעירוי ורידי או לחלל הבטן, כתלות במיקום הגידול והאם קיים נוזל בחלל הבטן.

מספר משתתפים: 48

שלב המחקר: פאזה 1+2

מיקום: ישראל

אישר קשר:

מתאמת המחקר:

ליאור בינדר

טלפון: 054-8054899

דוא"ל: lior@enlivexpharm.com

אנשי קשר נוספים:

בי"ח רמב"ם - ד"ר רות פרץ

בי"ח הדסה - ד"ר אהרון פופובצר

בי"ח שיבא - ד"ר רוני שפירא

קישור: [NCT5581719](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05581719)

1.7 מחקר ב-BND-22 שניתן לבד או בשילוב טיפולים נוספים במטופלים עם גידולים סולידיים

מתקדמים

הטיפול הנבדק:

BND-22 היא תרופה ממשפחת התרופות האימונותרפיות, שגורמת להפעלה של מערכת החיסון שלנו כנגד תאי הגידול. התרופה גורמת להפעלה של מספר תאים של מערכת החיסון המולדת והנרכשת כנגד הגידול, כולל תאים שנקראים תאי NK, תאים בולעניים (מאקרופאגים) ותאי (49). **תיאור המחקר:** זהו המחקר הראשון בבני אדם בשימוש בתרופה זו. מטרת המחקר היא להעריך בטיחות הטיפול, המיבון המקסימלי הנסבל של התרופה, התכונות הפרמקולוגיות שלה ולהעריך הערכה ראשונית של פעילותה כנגד תאי הסרטן. התרופה תינתן כטיפול יחיד, או בשילוב התרופות pembrolizumab או cetuximab שגם הן שייכות למשפחת התרופות האימונותרפיות.

מספר משתתפים: 130

שלב המחקר: פאזה 1+2

מיקום: מרכזים רבים בארה"ב וישראל - רמב"ם, הדסה, בילינסון, שיבא, איכילוב

איש קשר:

מתאם המחקר: ד"ר איתי פרידמן

טלפון: 04-8844337

דוא"ל: itay@biondbio.com

אנשי קשר נוספים:

דוא"ל	טלפון	שם איש קשר	בי"ח
L_Rapaport@rambam.health.gov.il	04-7776731	ליאת רפפורט	רמב"ם
CECILIAL@hadassah.org.il	02-6779129	Cecilia Lellouche	הדסה
Galmed@clalit.org.il	03-9378023	גל מדליה	בילינסון
llanit.Redinsky@sheba.health.gov.il	03-5304498	אילנית רדינסקי	שיבא
limorb@tlvmc.gov.il	03-6973193	לימור בן-צבי	איכילוב

קישור: [NCT04717375](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04717375)

1.8 מחקר בתאי T מהונדסים גנטית כנגד anti-NY-ES01 במטופלים עם גידולים גרורתיים

הטיפול הנבדק:

מדובר במחקר ראשוני בטיפול ביולוגי בו משתמשים בתאי T (לימפוציטים) שעוברים תהליך של הנדסה גנטית, כך שיוכלו לפגוע בתאי גידול שמבטאים רצפטור מסויים הנקרא NY-ES01.

תיאור המחקר: מטרת המחקר היא להעריך את המינון המקסימלי הנסבל ופרופיל הבטיחות בטיפול הנ"ל.

הטיפול יינתן דרך עירווי ורידי. המטופלים יקבלו במקביל לטיפול הביולוגי גם טיפול כימותרפי

בציקלופוסמידי/ציקלופוספמיד+פלודרבין או טיפול אימונותרפי ב-aldesleukin

מספר משתתפים: 20 משתתפים בשלב הראשון ועד 43 בשלב השני

שלב המחקר: פאזה 1 + פאזה 2

מיקום: בי"ח הדסה, ירושלים

איש קשר:

(1) פרופ' מיכל לוטם

טלפון: 0508573528

מייל: mlothem@hadassah.org.il

(2) יפית חלוצי

טלפון: 0526906339

מייל: yafitha@hadassah.com

קישור: [NCT05296564](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05296564)

2. מחקרים קליניים בחו"ל:

בטבלה הבאה מופיע תקציר של כל המחקרים הקליניים בחו"ל:

Link	Phase	Family of drug	Drug	
NCT04577963	1b +2	Anti VEGFR+ anti PD1	Fruquitinib + Tiselizumab	2.1
NCT02531932	2	Platinum based chemo + mTOR inhibition	Carboplatin + everolimus vs carboplatin	2.2
NCT05035745	1+2	Anti XPO1 + PARP inhibitor	Selinxor + Talazoparib	2.3
NCT05303038	2	Anti VEGF + anti PD1, cryoablation	Cryoablation + Tierliaumab+ Bevcizumab	2.4
NCT03449108	2	Tumor infiltrating lymphocytes	LN-145	2.5
NCT030504488	1+2	Anti ROR 2 + anti +PD1	BA3021 vs. BA3021 + anti PD1	2.6
NCT05453825	2	Notch inhibitor, Topoisomerase inhibitor, texane based chemo	Navicixizumab vs navicixizumab + irinotecan or navicixizumab + pcalitexal	2.7
NCT04683679	2	PARP inhibitor + anti PD1	Olaparib vs Olaparib + pembrolizumab	2.8
NCT03709446	1+2	DNA synthesis inhibition	Leflonomide	2.9

NCT05329532	1+2	Vaccine	Modi1	2.1 0
NCT05082259	1	Anti-apoptotic + anti-PD1	ASTX660 + Pembrolizumab	2.1 1
NCT04870849	1	Immune system activation + anti PD1 + radiation	TAK-676 + pembrolizumab + radiation	2.1 2
NCT04916002	2	Anti TLR9 + anti PD1	CMP-001 + Cemipilimab	2.1 3
NCT05274451	1	CAR T cells	LYL797	2.1 4
NCT03941730	2	Hormonal therapy	Estradiol	2.1 5
NCT040504916	2	Anti ROR1	Zilovertamab vedotin	2.1 6
NCT05627960	1	Anti progranulin and anti glycoprotein88	AG-01a	2.1 7
NCT04958785	2	Anti CD47 + chemo	Magrolimab + paclitaxel/nab-paclitaxel/trodelvy	2.1 8
NCT03901469	2	BET inhibitor + PARP inhibitor	ZEN003694 + talazoparib	2.1 9
NCT03805399	1+2	Texane based chemo + antiPD1, or anti VEGFR + anti+topoisomerase2, or Anti-VEGF+ Texane based chemo	Nab-paclitaxel + SHR1210, or Apatininb/famitinib + etoposide, or BP101 + nab-paclitaxel	2.2 0

NCT03567720	2	Plasmid with anti IL12 activity + anti PD1+ texane based chemo	Tavokinogen telseplasmid + pembrolizumab with/out nebaclitaxel	2.2 1
NCT03090165	1+2	CDK 4/6 inhibitor + androgen receptor inhibitor	Ribociclib + Bicalutamide	2.2 2
NCT03911973	2	PI3K/mTOE inhibitor + PARP inhibitor	Gedatolisib+ Talazoparib	2.2 3
NCT05660083	2	iNOS inhibitor + PI3K inhibitor + texane based chemo	L-NMMA + alpelisib + nab-paclitaxel	2.2 4

2.1 טיפול משולב ב-Fruquitininb עם Tislelizumab

הטיפול הנבדק:

Fruquitinib - הינו מעכב של רצפטור לפקטור גדילה שנמצא על-פני כלי דם (VEGFR-vascular endothelial growth factor receptor), וע"י קישור לרצפטור זה גורם לעיכוב ביצירת כלי דם עבור הגידול, תהליך שמפריע להתפחותו וליצירת גרורות. התרופה ניתנת דרך הפה. (6)

Tislelizumab - הינו מעכב של רצפטור שנקרא PD-1 שנמצא על גבי תאי T. תאי הסרטן יודעים לייצר חומר שנקשר לרצפטור הנ"ל ובכך פוגעים בפעילות של תאי T כנגד תאי הסרטן. דרך עיכוב הקישור הזה, נמנעת הפגיעה בפעילות החיסונית כנגד תאי הגידול. (8)

תיאור המחקר: זהו מחקר ללא אקראיות שמטרתו לבחון את הבטיחות והיעילות של טיפול ב-Fruquitinib בשילוב עם Tislelizumab במטופלים עם גידולים מוצקים מתקדמים מקומית או גרורתיים. אחת מזרועות המחקר בודקת את השפעת הטיפול על מטופלות עם TNBC.

מספר משתתפים: 112

שלב המחקר: פאזה 1b/2

מיקום: מרכזים רבים ברחבי ארה"ב

איש קשר:

Alberto Fernandez

Phone: P973-567-3891

Mail: albertof@hutch-med.com

Kenieikia Morgan

Mail: keneikiam@hutch-med.com

קישור: [NCT04577963](#)

2.2 טיפול ב-Carboplatin לעומת שילוב של Everolimus ו-TNBC לטיפול ב-TNBC

מתקדם

הטיפול הנבדק:

- **Carboplatin** - תרופה כימותרפית ידועה המשמשת לטיפול כנגד סוגים רבים של סרטן, כולל סרטן השד. התרופה היא ממשפחת ה-alkylating agents ופועלת דרך פגיעה במנגנון החלוקה של התא, וכך מפריעה לתאים להשתכפל. התרופה ניתנת דרך עירוי ורידי. (9)
- **Everolimus** - תרופה ידועה המשמשת לטיפול בסוגים רבים של סרטן וניתנת בין היתר לסרטן שד בנשים שהוא חיובי להורמונים ושילולי ל-HER2. התרופה משמשת גם באינדיקציות נוספות, לדוגמה לצורך דיכוי חיסוני לאחר השתלות איברים. מנגנון הפעולה פועל דרך עיכוב של מסלול שנקרא mTOR, שמוביל לעצירה בחלוקת התא ולבסוף למוות תאי (אפופטוזיס). התרופה תינתן דרך הפה במינון של 5 מ"ג ליום (10).

תיאור המחקר: מחקר אקראי שמטרתו לבדוק את הבטיחות והיעילות של טיפול ב-Carboplatin לבד לעומת טיפול משולב של Carboplatin+Everolimus במטופלות עם TNBC מתקדם.

מספר משתתפים: 72

שלב המחקר: פאזה 2

מיקום: ניו-יורק, ארה"ב

איש קשר:

Amy Tiersten, MD,

Phone: 212-824-8591,

Mail: amy.tiersten@mssm.edu

קישור: [NCT02531932](#)

2.3 טיפול ב-Selinexor + Talazoparib ב-TNBC מתקדם או גרורתי (מחקר START)

הטיפול הנבדק:

- **Selinexor** - תרופה זו מאושרת לשימוש עבור סרטן מסוג multiple myeloma ועבור סוג מסויים של לימפומה. מנגנון הפעולה שלה כולל עיכוב של חלבון הנקרא XPO1 (exportin1) שנמצא בתוך גרעין התא. דרך העיכוב הנ"ל נמנעת פעולתו של XPO1, מה שמוביל בסופו של דבר לפגיעה בחלוקת התא ולמוות תאי. התרופה תינתן פעם בשבוע למשך 3 שבועות. (11)

- **Talazoparib** - תרופה ממשפחת מעכבי ה-PARP (poly ADP-ribose polymerase) ומאושרת לשימוש עבור סרטן שד מתקדם או גרורתי שלילי ל-HER2 אך **חיובי למוטציה ב-BRCA**. היא פועלת דרך עיכוב של החלבונים PARP1 ו-PARP2 האחראים למנגנון תיקון של שברים בחומר הגנטי (DNA) בתא. שברים כאלו מתרחשים בתאים שמתחלקים רבות, כדוגמת תאי הגידול, הנזקים מצטברים ואינם מתוקנים בעקבות השימוש בתרופה, ולבסוף התא מת. התרופה תינתן אחת ליום. (12)

תיאור המחקר: מטרת המחקר היא לבחון את הבטיחות והיעילות של טיפול משולב בתרופות Selinxor ו-Talazoparib במטופלות עם TNBC מתקדם או גרורתי עמיד לטיפול, **ללא תלות במוטציה מסוג BRCA**. כמו כן, המחקר יעריך את התכונות הפרמקולוגיות של התרופות הנ"ל ותופעות לוואי אפשריות. למחקר יש זרוע טיפולית אחת, ללא זרוע ביקורת.
מספר משתתפים: 33 משתתפים בפאזה 1 ו-30 משתתפים בפאזה 2
שלב המחקר: פאזה 1 ובהמשך פאזה 2
מיקום: סינגפור
איש קשר:

Soo Chin Lee.

Phone: 67795555

Mail: soo_chin_lee@nuhs.edu.sg

[קישור: NCT05035745](#)

2.4 טיפול בקריואבלציה ביחד עם Tierlizumab ו-Bevacizumab במטופלות עם TNBC עם

גרורות לכבד שנכשלו תחת קווי טיפול רבים בעבר

הטיפול הנבדק:

- **קריואבלציה** - בטיפול זה משתמשים בתהליך של הקפאה כדי לפגוע בגרורות הכבדיות. (13)
- **Bevacizumab** - תרופה ידועה הנמצאת בשימוש לטיפול בסוגי סרטן רבים, כולל סרטן שד. לרוב התרופה ניתנת בשילוב עם תרופות כימותרפיות נוספות. התרופה היא נוגדן הומני (שמקורו בבני אדם) שפועלת כנגד VEGF (vascular endothelial growth factor), חומר המיוצר ביתר על ידי תאי הגידול ומעודד יצירת כלי דם, החשובים להתפתחות, הישרדות הגידול ושליחת גרורות. הקישור של התרופה ל-VEGF מפריעה לתהליכים אלו. (14)
- **Tierlizumab** - נוגדן כנגד הרצפטור PD1 שנמצא על-פני תאי T. תאי הסרטן יודעים לייצר חומר שנקשר לרצפטור הנ"ל ובכך פוגעים בפעילות של תאי T כנגד תאי הסרטן. דרך עיכוב הקישור הזה, נמנעת הפגיעה בפעילות החיסונית כנגד תאי הגידול. (8)

תיאור המחקר: מחקר זה בוחן את בטיחות ויעילות הטיפול בקריואבלציה (צריבה באמצעות קור) בשילוב עם טיפול תרופתי ב-Tierlizumab ו-Bevacizumab במטופלות עם TNBC עם גרורות לכבד, שנכשלו תחת קווי טיפול רבים אחרים. המעקב אחרי תוצאות הטיפול יתבצע באמצעות ביופסיות כבד (לפני ובמהלך הטיפול) ובדיקות דם.

מספר משתתפים: 15

שלב המחקר: פאזה 2

מיקום: סין

איש קשר:

Zhimin Shao, prof.

Phone: +86 021-6417559 ext 88807

Mail: zhimingshao@yahoo.com

Lei Fan, Dr

Phone: +86 021-6417559 ext 88603

Mail: teddyfl@163.com

קישור: [NCT05303038](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05303038)

2.5 שימוש בתאי T שמקורם בגידול (LN-145- autologous tumor infiltrating lymphocytes (TIL)) לטיפול בסוגי סרטן שונים כולל TNBC שלא הגיבו לקווי טיפול אחרים

הטיפול הנבדק:

LN-145- מדובר בתאי T שמקורם בגידול עצמו של כל מטופל, שעוברים תהליך מודיפיקציה שמאפשר לבחור תאים עם מאפיינים ספציפיים שיכולים לזהות ולהילחם בתאי הגידול. התאים מופקים דרך דגימה של הגידול, עוברים במעבדה תהליכים שמובילים להתרבות של התאים הספציפיים הנבחרים, ומוחזרים חזרה לגופו של המטופל. מאחר ומקורם של התאים בגידול עצמו של כל מטופל, הם צפויים לזהות בצורה אפקטיבית וספציפית את תאי הגידול. (15)

תיאור המחקר: מחקר זה הוא מחקר לא אקראי, ללא סמיות, שבודק את יעילות הטיפול באמצעות שימוש בתאי T של הגידול עצמו, וכן את התגובה לטיפול ומשך הזמן בו תאי ה-T המוחזרים שורדים בגופו של המטופל.

מספר משתתפים: 95

שלב המחקר: פאזה 2

מיקום: MD Anderson cancer center, טקסס, ארה"ב

איש קשר:

Amir A Jazaeri
Phone: 713-745-1613
Mail: aajazaeri@mdanderson.org

[קישור: NCT03449108](#)

2.6 הערכת הבטיחות והיעילות של טיפול ב-BA3021 עם או בלי מעכב PD1 במטופלים עם

סרטן בשלב מתקדם

הטיפול הנבדק:

BA3021 הוא נוגדן ביולוגי שמצומד למולקולה כלשהי, ומוכוון כנגד רצפטור בשם **ROR2**. רצפטור זה מבוטא ביתר על פני תאי הגידול ואחראי בין היתר לנדידה וחדירה שלהם לאיברים אחרים. הטכנולוגיה להפקת החומר BA3021 גורמת לו להיקשר אך ורק לתאי הגידול ולא לתאים בריאים אחרים. (16)

תיאור המחקר: מחקר זה בודק את הבטיחות, היעילות והתכונות הפרמקולוגיות של טיפול בנוגדן ביולוגי שנקרא BA3021 שניתן לבדו, או בשילוב עם מעכב של רצפטור PD1, במטופלים עם גידולים שונים בשלב מתקדם. המחקר הינו מחקרא אקראי.

מספר משתתפים: 420

שלב המחקר: פאזה 1 ופאזה 2

מיקום: מספר מרכזים ברחבי ארה"ב, הונג קונג, טאיוואן

איש קשר:

Hazel Buncab,
Phone: 858-263-1598
Mail: hbuncab@bioalta.com
Ji Hwan Lee
Phone: 858-286-7702
Mail: jlee@bioalta.com

[קישור: NCT030504488](#)

2.7 טיפול ב-Navicixizumab לבד או בשילוב עם כימתורפיות נוספות במטופלים עם גידולים

מתקדמים

הטיפול הנבדק:

- **Navicixizumab** הוא נוגדן שפועל כמעכב ב-2 מסלולים שונים בתאי הגידול. המסלול הראשון נקרא **Notch**, ששפועל ביתר שלו הודגם במחלות סרטן שונות, ביניהן סרטן שד (5). והמסלול השני אחראי ליצירת כל"ד. ע"י עיכוב כפול זה הנוגדן מפריע לתאי הגידול להתרבות וליצור כלי-דם חדשים החשובים לשרידותו (17).
- **Irinotecan** - תרופה ידועה המשמשת באינדיקציה לטיפול בסרטן של המעי הגס והרקטום, וכן בסרטן ריאה. התרופה פועלת דרך עיכוב של אנזים הנקרא טופואיזומראז 1, המוביל לפגיעה בתהליך השכפול של החומר הגנטי (DNA) בתא ולבסוף למוות תאי (18).
- **Paclitaxel** - תרופה כימותרפית ידועה המשמשת לטיפול בסרטנים שונים כולל סרטן שד. פורמולציה חדשה יותר שנקראת nab-paclitaxel משמשת לטיפול בסרטן שד גרורתי. התרופה פועלת דרך עיכוב של טובולין, חלבון המשתתף במנגנון חלוקת התא (מיטוזה). בנוסף, מחקרים הראו שהיא פועלת גם במנגנון של עידוד מוות תאי (אפופטוזיס) דרך עיכוב של חלבון bcl2 שתפקידו למנוע את התהליך. 2 דרכי פעולה אלו מובילות בסופו של דבר להפרעה בחלוקה של התא ומוות שלו. (19)

תיאור המחקר: המחקר בודק את יעילות הטיפול בנוגדן הביולוגי Navicixizumab שניתן לבדו, לעומת נוגדן זה שניתן בשילוב עם הכימותרפיות irinotecan או paclitaxel (סה"כ 3 זרועות טיפול למחקר). הטיפול ניתן במחזורים של 4 שבועות. לפני תחילת המחקר תילקח דגימה של הגידול לצורך ביופסיה. במהלך המחקר המטופלים יעברו מעקב ע"י הדמיות CT, בדיקות דם יומיות ובדיקות אקו-לב. החלוקה לקבוצות הטיפול אינה אקראית.

מספר משתתפים: 180

שלב המחקר: פאזה 2

מיקום: מספר מרכזים ברחבי ארה"ב

איש קשר:

OnxXerna Therapeutics,

Phone: 781-907-7810

Mail: medical@oncoxerna.com

קישור: [NCT05453825](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05453825)

2.8 טיפול משולב בקרינה עם Olaparib ו/או Pembrolizumab במטופלות עם סרטן שד גרורתי: הטיפול הנבדק:

טיפול משולב בקרינה בשילוב עם התרופות Olaparib ו-Pembrolizumab, לעומת טיפול בקרינה בשילוב עם pembrolizumab בלבד. הטיפול בקרינה יינתן ב-3 מנות במינון של 8-9 גריי. הטיפול

ב-Pembrolizumab יינתן כעירוי אחת ל-3 שבועות. הטיפול ב-Olaparib יינתן פעמיים ביום דרך הפה.

- **Pembrolizumab** - תרופה ידועה המשמשת באינדיקציה לטיפול במחלות סרטן שונות כולל מלנומה (סרטן העור) גרורתית, סרטן ריאה ולימפומה מסוג הודג'קין. היא ניתנת גם באינדיקציה לטיפול ב-TNBC גם כטיפול נאואדג'ובנטי (לפני ניתוח) משולב עם כימותרפיה נוספת וגם כטיפול אדג'ובנטי (לאחר ניתוח) יחיד. בנוסף, היא ניתנת גם ל-TNBC גרורתית כאשר יש ביטוי של החלבון PD1 בתאי הסרטן. השם המסחרי של התרופה הינו **קיטרודה**. זהו נוגדן הומני ספציפי כנגד הרצפטור PD1 שנמצא על-פני תאי T. תאי הסרטן יודעים לייצר חומר שנקשר לרצפטור הנ"ל ובכך פוגעים בפעילות של תאי T כנגד תאי הסרטן. דרך עיכוב הקישור הזה, נמנעת הפגיעה בפעילות החיסונית כנגד תאי הגידול. (8,20)

- **Olaparib** - תרופה ממשפחת מעכבי ה-PARP (poly ADP-ribose polymerase) ומאפשרת לשימוש עבור סרטן שד, סרטן שחלה, סרטן פרוסטטה וסרטן לבלב בגידולים שהינם **חיוביים למוטציה ב-BRCA**. התרופה פועלת דרך עיכוב של PARP1, PARP2 ו-PARP3 האחראים למנגנון תיקון של שברים בחומר הגנטי (DNA) בתא. שברים כאלו מתרחשים בתאים שמתחלקים רבות, כדוגמת תאי הגידול, הנזקים מצטברים ואינם מתוקנים בעקבות השימוש בתרופה ולבסוף התא מת. התרופה תינתן אחת ליום. (21)

תיאור המחקר: מחקר זה בודק אם הוספה של הטיפולים המוזכרים לעיל לטיפול בקרינה הוא בטוח ואפקטיבי עבור סרטן שד גרורתית, והאם יהיו לטיפול תוצאות טובות יותר לעומת טיפול בקרינה בלבד. המחקר אינו אקראי וללא סמיות.

מספר משתתפים: 34

שלב המחקר: פאזה 2

מיקום: ארה"ב (מרכזים בניו-יורק וניו-ג'רזי)

איש קשר:

Atif Khan, MD

Phone: 848-225-6334

Mail: khana7@mskcc.org

Samuel Bakhoun

Phone: 212-639-5749

bakhouns@mskcc.org

קישור: [NCT04683679](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04683679)

2.9 טיפול ב-leflomide ב-TNBC גרורתית

הטיפול הנבדק:

Leflonimide היא תרופה מוכרת שמשמשת באינדיקציה לטיפול בדלקת פרקים ראומטית ונלקחת דרך הפה. מנגנון הפעולה הוא דרך עיכוב של חומר הנקרא DHODH (dihydroorotate dehydrogenase), המשמש במסלול ליצירת DNA החשוב לצורך שכפול תאים. תופעת לוואי נפוצה של הטיפול במינונים המקובלים היא הופעה של שלשול בעד 20% מהמטופלים. (22)

תיאור המחקר: מטרת המחקר היא לבדוק את בטיחות ויעילות הטיפול ב-leflonimide עבור TNBC. במהלך השלב הראשון של המחקר ייבדק גם המינון המקסימלי הנסבל של התרופה.

מספר משתתפים: 54

שלב המחקר: פאזה 1 ופאזה 2

מיקום: ניו-יורק, ארה"ב

איש קשר:

Rita Vaccari, RN

Phone: 212-659-5549

Mail: rita.vaccaro@mssm.edu

קישור: [NCT03709446](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03709446)

2.10 טיפול בחיסון Modi1 לבד או בשילוב עם Pembrolizumab או Nivolumab במטופלים עם

סוגי סרטן שונים

הטיפול הנבדק:

החיסון Modi1 מעודד פעילות של מערכת החיסון כנגד 2 פפטידים (חלבונים קצרים) ספציפיים שמבוטאים ביתר על פני תאי הגידול, וכך עוזר למערכת החיסון לזהות את תאי הגידול ולהילחם בהם. הפפטידים **כנגדם** החיסון פועל הם:

(1) וימנטין, חלבון המבוטא על פני תאי גידולים שונים ומעורב בתהליך הפיכתו של סרטן שד (ואחרים) לגרורת.

(2) **אלפא-אבולאז**, חלבון המעורב בגליקוליזה, התהליך המועדף שבאמצעותו תאי סרטן מייצרים אנרגיה הנדרשת לקיומם.

במחקרים קודמים במודלים של עכברים עם TNBC נצפתה תגובה טובה כנגד תאי הגידול. (23)

תיאור המחקר: מטרת המחקר היא לבדוק את בטיחות ויעילות הטיפול בחיסון שנקרא Mod1 וכן את השפעתו על מערכת החיסון. המחקר אינו אקראי וללא סמיות. למחקר מספר זרועות טיפול, **מטופלים עם TNBC יקבלו את החיסון בלבד ללא טיפול משולב.**

מספר משתתפים: 144

שלב המחקר: פאזה 1 ופאזה 2

מיקום: מספר מרכזים בבריטניה

איש קשר:

Robert Miller

Phone: +441865582690

Mail: info@csancell.co.uk

[NCT05329532](#) קישור:

2.11 מחקר ASTEROID: טיפול ב-ASTX660 בשילוב עם Pembrolizumab

הטיפול הנבדק:

- **ASTX660** - מנגנון הפעולה של התרופה גורם לעיכוב של מספר חלבונים (XIAP-1 ו- cIAP1/2) שמעורבים במנגנון של מוות תאי (אפופטוזיס). החומר נקשר לחלבונים אלו ודרך קשירה זו מעודד מוות תאי דרך מסלול מסוים. פעילותו של החומר נבדקה בעבר על תאי סרטן בניסויים על תרביות תאים, וכן הראה עיכוב בצמיחה של תאי גידול של סרטן שד בעכברים. (24) החומר נבדק כעת בניסויים קליניים בפאזה 1 ופאזה 2.
 - **Pembrolizumab** - תרופה ידועה המשמשת באינדיקציה לטיפול במחלות סרטן שונות כולל מלנומה (סרטן העור) גרורתית, סרטן ריאה ולימפומה מסוג הודג'קין. היא ניתנת גם באינדיקציה לטיפול ב-TNBC גם כטיפול נאודג'ובנטי (לפני ניתוח) משולב עם כימותרפיה נוספת וגם כטיפול אדג'ובנטי (לאחר ניתוח) יחיד. בנוסף, היא ניתנת גם ל-TNBC גרורתית כאשר יש ביטוי של החלבון PD1 בתאי הסרטן. השם המסחרי של התרופה הינו **קיטרודה**. זהו נוגדן הומני ספציפי כנגד הרצפטור PD1 שנמצא על-פני תאי T. תאי הסרטן יודעים לייצר חומר שנקשר לרצפטור הנ"ל ובכך פוגעים בפעילות של תאי T כנגד תאי הסרטן. דרך עיכוב הקישור הזה, נמנעת הפגיעה בפעילות החיסונית כנגד תאי הגידול. (8,20)
- תיאור המחקר:** זהו מחקר בפאזה 1 שמטרתו הוכחת היתכנות (proof of concept) ומציאת מינון מתאים לשימוש ב-ASTX660 בשילוב עם pembrolizumab במטופלים עם סוגי סרטן שונים, ביניהם TNBC.

מספר משתתפים: 48

שלב המחקר: פאזה 1

מיקום: UK

איש קשר:

Anna Zachariou, PhD,

Phone: 02087224605

Mail: asteroid@icr.ac.uk

[NCT05082259](#) קישור:

2.12 טיפול ב-TAK-676 בשילוב Pembrolizumab לאחר טיפול קרינתי

הטיפול הנבדק:

- **TAK-676** - תרופה זו פועלת דרך אקטיבציה של תאים שונים במערכת החיסון (תאים דנדריטיים, תאי NK ותאי T). במחקרים קודמים במודלים של עכברים החומר גרם לאקטיבציה והתרבות של תאים אלו בסביבת הגידול הסרטני. דרך מנגנון זה התרופה עוזרת למערכת החיסון שלנו לפעול כנגד תאי הגידול. (25)

- **Pembrolizumab** - כפי שהוסבר בסעיף הקודם, תרופה זו פועלת במנגנון שמונע פגיעה בפעילות של תאים של מערכת החיסון, תאי T, כנגד תאי הגידול.

תיאור המחקר: מטרת המחקר היא לבדוק את הבטיחות והסבילות לתרופה הנבדקת ולהעריך את פעילותה על תאי הגידול ואת תופעות הלוואי שלה. התרופה תינתן בשילוב עם pembrolizumab, כאשר לפני מתן הטיפול התרופתי המטופלים יקבלו טיפול קרינתי. המחקר כולל מטופלים עם סוגי סרטן שונים, הכוללים גם TNBC.

מספר משתתפים: 65

שלב המחקר: פאזה 1

מיקום: מספר מרכזים ברחבי ארה"ב (אילנוי, אורגון, ניו-יורק, טנסי)

איש קשר:

Takeda Contact

Phone; +1-877-825-3327

Mail: medifoUS@takeda.com

[NCT04870849](#) קישור:

2.13 טיפול ב-CMP-001 בשילוב עם נוגדן כנגד PD1 במטופלים עם מחלות סרטן מתקדמות או

גרורתיות

הטיפול הנבדק:

CMP-001 - תרופה זו פועלת על רצפטור שנקרא **TLR9 (toll-like-receptor 9)** ודרך פעולה זו גורמת לאקטיבציה של תאים דנדריטיים, המשוייכים למערכת החיסון. כתגובה, תאים אלו מייצרים חומר (אינטרפרון) שפועל כנגד תאי הגידול. כלומר, CMP-001 בעצם מעודדת תגובה של מערכת החיסון המולדת שלנו כלפי תאי הגידול. תרופה זו הוכחה ואושרה בעבר לטיפול בסרטן גרורתי של העור (מלנומה) בשילוב עם תרופות נוספות (26). התרופה תינתן בהזרקה לתוך תאי הגידול אחת לשבוע, ובהמשך אחת ל-3 שבועות.

Cemipilimab- rwlc – נוגדן הומני כנגד רצפטור שנקרא PD1 ונמצא על גבי תאי T. מנגנון הפעולה דומה לתרופה pembrolizumab, הקישור ל-PD1 מוביל לפעילות של תאי T כנגד תאי הגידול. תרופה זו כרגע מאושרת למתן באינדיקציה של סרטנים שמקורם בעור (BCC, SCC) ולסרטן ריאות (NSCLC), אך נחקרת בסוגי סרטן נוספים רבים. התרופה תינתן בעירוי אחת ל-3 שבועות. (27)

תיאור המחקר: מטרת המחקר היא לבדוק את בטיחות ויעילות הטיפול בהזרקה של CMP-001 **ישירות לתאי הגידול** בשילוב עם מתן של נוגדן שפועל על הרצפטור PD1 שנמצא על גבי תאי T וינתן בעירוי. כמו כן, החוקרים יעריכו את תגובת תאי הגידול לטיפול זה. למחקר מספר זרועות טיפול שכוללות מטופלים עם מחלות סרטן מסוגים שונים, כולל TNBC.

מספר משתתפים: 279

שלב המחקר: פאזה 2

מיקום: מספר מרכזים ברחבי ארה"ב

איש קשר:

Clinical trial administration

Phone: 844-743-6643

Mail: clinicaltrials@regeneron.com

קישור: [NCT04916002](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04916002)

2.14 טיפול ב-LYL797 במטופלים עם TNBC או סרטן ריאות

הטיפול הנבדק:

LYL797 הוא טיפול ממשפחת ה-**CAR T cells** שמוכוון כנגד רצפטור שנקרא **ROR1**. רצפטור זה מבוסס על גבי תאי TNBC ב-57% מהמקרים. השימוש ב-CAR T cells מוכר ואקפטיבי עבור סרטנים המטולוגיים (שמקורם במערכת הדם), אך לא הוכח עדיין כאפקטיבי עבור גידולים מוצקים כגון סרטן שד. הכוונת הטיפול כנגד רצפטור ROR1 שתאים אלו מבטאים ביתר באחוז גבוה מהמקרים מהווה מטרה טיפולית פוטנציאלית שנחקרת כעת (28).

תיאור המחקר: מטרת המחקר היא להעריך את הבטיחות של הטיפול ולקבוע את המינון המקסימלי שניתן לתת מהתרופה ללא הגעה לרעילות.

מספר משתתפים: 54

שלב המחקר: פאזה 1

מיקום: מספר מרכזים ברחבי ארה"ב (פלורידה, אורגון, פנסיליבניה, טנסי, וושינגטון)

איש קשר:

Heidi Gillenwater, MD

Phone: 888-707-7917

Mail: clinicaltrials@lyell.com

קישור: [NCT05274451](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05274451)

2.15 טיפול הורמונלי באמצעות Estradiol במטופלות עם TNBC מתקדם או גרורתי, ועם ביטוי

של רצפטור לאסטרוגן מסוג בתא

הטיפול הנבדק:

אסטרדיול הוא טיפול הורמונלי מוכר ומקובל כנגד תאי סרטן שד שמבטאים רצפטור להורמון אסטרוגן. TNBC הינו שלילי לביטוי רצפטור להורמונים, ביניהם הרצפטור לאסטרוגן, אך מדובר ברצפטור מסוג אלפא. מחקר זה בודק השפעה אפשרית של הטיפול ההורמונלי במקרים בהם יש ביטוי ביתר של סוג אחר של הרצפטור לאסטרוגן שנקרא **רצפטור בתא**. אסטרדיול פועל דרך היקשרות לרצפטור לאסטרוגן מסוג אלפא ומסוג בתא שנמצא בתוך גרעין התא, שם הוא גורם להפעלה של מגוון תהליכים תוך תאיים (29).

תיאור המחקר: ההשערה הנבדקת היא שהפעילות של אסטרדיול מעכבת את גדילת תאי הגידול במקרה זה. המחקר יבדוק את בטיחות ואפקטיביות הטיפול. המטופלות יקבלו את הטיפול דרך הפה 3 פעמים ביום, מחזור טיפולי נמשך 28 יום. בסוף המחזור הראשון תילקח דגימה לביופסיה מהגידול. כמו כן, יהיה מעקב שיכלול הדמיות (CT, MRI, PET-CT) ובדיקות דם. יש לציין כי **צריך להוכיח ביטוי של רצפטור בתא לאסטרוגן במעל ל-25% מתאי הגידול כדי להיכלל במחקר**.

מספר משתתפים: 38

שלב המחקר: פאזה 2

מיקום: מרכזים רבים ברחבי ארה"ב

איש קשר: לכל מרכז איש קשר משלו שניתן למצוא את פרטיו בקישור למטה

קישור: [NCT03941730](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03941730)

2.16 שימוש ב-Zilovetamab Vedotin לטיפול בסוגי סרטן שונים

הטיפול הנבדק:

- **Zilovetamab vedotin** - נוגדן הומני המכוון כנגד החלבון **ROR1**, המבוטא על פני תאי הגידול ואינו מבוטא לרוב על פני תאים בריאים, ולכן הטיפול ספציפי לתאי הגידול. תאים שמבטאים חלבון זה מדגימים יכולת הישרדות ויכולת נדידה גבוהות יותר, שתורמים להתפתחות הגידול. בניסויים בעכברים עם סרטנים שמקורם במערכת הלימפה, התרופה הראתה כיווץ בגודל הגידול עד לרגרסיה מלאה במקרים מסויימים. מאחר והחלבון ROR1 מבוטא גם בסוגי סרטן אחרים, עיכוב שלו מהווה מטרה טיפולית פוטנציאלית. (30)

תיאור המחקר: מטרת המחקר היא להעריך את בטיחות ויעילות הטיפול, וכן את המאפיינים הפרמקולוגיים של התרופה הנבדקת במטופלים עם סרטן מסוגים שונים.

מספר משתתפים: 210

שלב המחקר: פאזה 2

מיקום: מספר מרכזים ברחבי ארה"ב וקנדה

אישר קשר:

Phone: 1-888-577-8839

Mail: Trialsites@merck.com

קישור: [NCT040504916](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT040504916)

2.17 טיפול ב-AG01 במטופלים עם מחלות סרטן מתקדמות

הטיפול הנבדק:

AG01 - זהו נוגדן המכוון כנגד 2 חלבונים, **progranulin** ו-**glycoprotein88**, שמבוטאים על פני תאי גידול במספר סוגים של סרטן, כולל TNBC. החלבון **progranulin** אחראי להתרבות והישרדות תאי הגידול וכן לעמידות של הגידול בפני מספר סוגים של כימותרפיות. כמו כן, במטופלות עם סרטן שד דרגה 4 שנמדדה אצלן רמה גבוהה של החלבונים הנ"ל בדם הייתה תמותה גבוהה יותר. לכן, הנוגדן AG01 מכוון כנגד חלבונים אלו. במחקר קודם על תרבויות תאי גידול מסוג TNBC במעבדה התרופה הראתה ירידה בהישרדות, התרבות ויכולת הנדידה של התאים (31). הטיפול יינתן כעירוי ורידי כל 14 ימים במחזור של 28 ימים.

תיאור המחקר: מטרת המחקר היא לבחון את הבטיחות, התכונות הפרמקולוגיות וכן ולקבוע את המינון הטיפולי המקסימלי שיאפשר להשתמש בתרופה ללא רעילות.

מספר משתתפים: 77

שלב המחקר: פאזה 1

מיקום: מרילנד, ארה"ב

אישר קשר:

Ginette Serreo, Phd/DSC

Phone: (410) 884-4100 ext 14

Mail: gserrero@agpharma.com

Kathrine Tkaczuk, MD

Phone: (410) 328-7394

Mail: ktkaczuk@umm.edu

קישור: [NCT05627960](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05627960)

2.18 הערכת הבטיחות והיעילות של טיפול ב-Magrolimab בשילוב טיפולים נוספים ב-TNBC

גרורתי

הטיפול הנבדק:

- **Magrolimab** הוא נוגדן הומני כנגד החלבון **CD47** שמבוטא על פני תאי הגידול. דרך העיכוב הזה נגרם שפעול של תאים של מערכת החיסון שנקראים **מאקרופאגים** שתפקידם לחסל את תאי הגידול. הנוגדן בנוסף מעודד תאים נוספים של מערכת החיסון, תאי T, לפעול כנגד הגידול ולהביא לפגיעה בתאיו. (32)

תיאור המחקר: מטרת המחקר היא לבדוק את בטיחות ויעילות הטיפול ב-magrolimab בשילוב עם הכימותרפיות nab-paclitaxel או paclitaxel, או בשילוב עם trodelvy.

מספר משתתפים: 144

שלב המחקר: פאזה 2

מיקום: מספר מרכזים ברחבי ארה"ב, אוסטרליה, הונג קונג, UK

אישר קשר:

Gilead clinical study information center

Phone: 1-833-445-3230

Mail: GileadClinicalTrials@gilead.com

קישור: [NCT04958785](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04958785)

2.19 טיפול ב-ZEN003694 ו-Talazoparib במטופלות עם TNBC

הטיפול הנבדק:

ZEN003694 - תרופה זו נבדקת כעת במספר ניסויים קליניים בשילוב עם תרופות מוכרות אחרות לטיפול במחלות סרטן שונות. במחקרים פרה-קליניים קודמים (כלומר מחקרים במעבדה ולא על מטופלים), התוצאות הראו שלתרופה הנ"ל יש יכולת לגרום לשינוי מסויים בחומר הגנטי בתאי הגידול שהופך אותם **לפחות עמידים לתרופות אחרות**. (33)

Talazoparib - תרופה ממשפחה שנקראת מעכבי PARP שמשמשת לטיפול בסרטן שד שלילי לרצפטור HER2 ועם מוטציה ל-BRCA. התרופה פועלת דרך פגיעה במנגנון התיקון התאי של החומר הגנטי DNA. פגיעה זו מובילה למוות תאי, בעיקר של תאי הגידול מאחר ועקב יכולת השכפול הגבוהה שלהם נוצרות בהן יותר טעויות שכפול ב-DNA שאינן יכולות להיות מתוקנות (12).

החוקרים מאמינים כי שילוב התרופות הנ"ל יוביל לכך שתאי הגידול יגיבו לתרופה Talzaoparib, **אף שאינם מכילים מוטציה לגן BRCA**.

תיאור המחקר: מטרת המחקר היא לבדוק את היעילות ותופעות הלוואי האפשריות של טיפול משלב ב-ZEN003694 ו-Talazoparib במטופלות עם TNBC ללא מוטציות בגן BRCA1 או BRCA2.

מספר משתתפים: 179

שלב המחקר: פאזה 2

מיקום: מספר מרכזים ברחבי ארה"ב, בלגיה, ספרד, ומספר מרכזים ברחבי סין

אישר קשר:

Zenith study team

Phone: 587-390-7865

Mail: ZEN003694-004@zenithepigentic.com

קישור: [NCT03901469](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03901469)

2.20 מחקר FUTURE - מחקר מטריה להערכת זרועות טיפול רבות במטופלות עם TNBC גרותי

ועמיד לטיפולים מוכרים

הטיפול הנבדק: למחקר 7 זרועות טיפול עם משלבים שונים, כל אחד מותאם עבור צורה אחרת וביטוי גנטי אחר של תאי הגידול. הזרועות הרלוונטיות למצבה של מיטל הן:

1. תת-סוג שנקרא IM - טיפול ב-anti-PD1 + nab-paclitaxel - מדובר ב-2 תרופות מוכרות שמשמשות לטיפול במחלות סרטן שונות, כולל TNBC. נאב-פקליטסל היא תרופה כימותרפית הפוגעת במנגנון חלוקת התא, ומעכב PD1 כפי שהוסבר בסעיפים קודמים מעודד פעילות של מערכת החיסון כנגד תאי הגידול. יש לציין כי מיטל קיבלה בעבר paclitaxel, כימותרפיה דומה ל-nab-paclitaxel, יחד עם התרופה פמברוליזומאב שהינה מעכב של PD1. המעכב שמשמשים בו במחקר זה נקרא SHR1210.

2. תת-סוג שנקרא BLIS - תרופה שהיא anti VEGFR בשילוב תרופה נוספת - מנגנון הפעולה הוא דרך עיכוב של רצפטור לפקטור גדילה שנמצא על-פני כלי דם (VEGFR-vascular endothelial growth factor receptor), וע"י קישור לרצפטור זה גורם לעיכוב ביצירת כלי דם עבור הגידול, תהליך שמפריע להתפחותו וליצירת גרורות. - התרופות שיעשה בהן שימוש במחקר נקראות **apatinib** או **famitinib**, שתיהן תרופות שנמצאות כרגע במחקרים קליניים עבור מגוון מחלות סרטן אחרות (35), (34). בשילוב עם תרופה נוספת שפועלת במנגנון אחר שנקראת VP-16 (**etoposide**). תרופה זו פועלת דרך עיכוב של אנזים בתא הנקרא טופואיזומראז 2, ואחראי על תהליך שכפול תקין של החומר הגנטי התאי (DNA). פגיעה ביכולת השכפול מובילה בסופו של דבר למוות תאי (36).

- כמו כן, תרופה נוספת שפועלת במנגנון של עיכוב יצירת כלי דם נקראת **BP-102**

והיא תינתן בשילוב עם הכימותרפיה **nab-paclitaxel**.

3. תת-סוג שנקרא MES - תרופה שהיא anti VEGFR בשילוב etoposide - המעכב יצירת

כלי דם שיעשה בו שימוש בזרוע זו הוא **famitinib**. מוזדבר בשילוב דומה לזרוע הקודמת, אך

עבור תאי גידול עם תת-סוג שונה.

תיאור המחקר: זהו מחקר "מטריה", מחקר שבודק זרועות טיפול רבות במקביל, במטופלות עם TNBC

גרורתי שהתקדם תחת הטיפולים בכימותרפיות המקובלות. המטופלות במחקר יותאמו לזרוע

הטיפולית הרלוונטית לפי בדיקות צביעה של הגידול (אימונוהיסטוכימיה) ולפי פאנל גנטי שייבדק.

לצורך בדיקות אלו יש צורך בלקיחת דגימה לביופסיה מהגידול. מטרת המחקר היא להעריך את

בטיחות ויעילות הטיפול בכל אחרת מזרועות הטיפול שנבחרו.

מספר משתתפים: 140

שלב המחקר: פאזה 1 ופאזה 2

מיקום: שנגחאי, סין

אישר קשר:

Zhimin U Shao, prof.

Phone: 86-021-64175590 ext 88807

Mail: zhimingshao@yahoo.com

Zhonghua U Wang. Prof.

Phone: 86-021-64175590 ext 88803

Mail: zhonghuawang95@hotmail.com

קישור: [NCT03805399](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03805399)

2.21 טיפול ב-Tavo עם Pembrolizumab עם או בלי כימותרפיה במטופלות עם TNBC מתקדם

או גרורתי

הטיפול הנבדק:

(Tavokinogen telseplasmid (tavo) - מדובר במקטע DNA קטן שביכולתו לעודד יצירת חלבון הקשור למערכת החיסון שנקרא **IL12**. התרופה tavo מוזרקת ומוחדרת לתוך תאי הגידול, שמתחילים לייצר כתגובה IL-12 שמעודד תגובה של תאי T ותאים נוספים של מערכת החיסון (תאי NK) כנגד תאי הגידול (37). התרופה תינתן אחת ל-6 שבועות.

תיאור המחקר: מטרת המחקר היא לבחון את בטיחות ויעילות הטיפול המשולב בתרופה Tavo יחד עם

pembrolizomab. למחקר זרוע טיפול נוספת בה המטופלות יקבלו בנוסף כימותרפיה מסוג

nab-paclitaxel.

מספר משתתפים: 65

שלב המחקר: פאזה 2

מיקום: מספר מרכזים ברחבי ארה"ב ואוסטרליה

אישר קשר:

Donna Bannavong

Phone: 858-210-7333 ext 535

Mail: dbannavong@oncosec.com

Bridget O'Keeffe

Phone: 650-438-2248

Mail: bokeeffe@oncosec.com

קישור: [NCT03567720](#)

2.22 Ribociclib עם Bicalutamide ב-TNBC חיובי לרצפטור לאנדרוגן (+AR)

הטיפול הנבדק:

Ribociclib - תרופה זו פועלת דרך עיכוב ספציפי של החלבונים CDK4/6 הקשורים במנגנון חלוקת התא, וכך מפריעה לתאי הגידול להשתכפל. התרופה ניתנת דרך הפה ומשמשת לטיפול בסרטן שד מתקדם או גרורתי שהינו **חיובי להורמונים** ושילולי ל-**(38)** HER2. **Bicalutamide** - התרופה משמשת לטיפול בסרטן פרוסטטה. היא פועלת דרך עיכוב של הרצפטור לאנדרוגן. התרופה ניתנת דרך הפה. **(39)**

תיאור המחקר: מטרת המחקר היא להעריך את בטיחות ויעילות הטיפול המשולב במטופלות עם TNBC חיובי לרצפטור לאנדרוגן, וכן למצוא את המינון הטיפולי המקסימלי שניתן להשתמש בו לפני הגעה לרעילות. המחקר אינו אקראי וללא קבוצת ביקורת. **לצורך השתתפות במחקר יש לבדוק בצביעה אימונוהיסטוכימית האם תאי הגידול של מיטל מבטאים רצפטור לאנדרוגן (+AR).**

מספר משתתפים: 37

שלב המחקר: פאזה 1 ו-2

מיקום: מספר מרכזים ברחבי ארה"ב

אישר קשר:

Kari Wisinski, MD

Phone: 608-265-1700 EXT 38

Mail: kbwisinski@medicine.wisc.edu

Ahran Lee

Phone: 317-634-5842 ext 14

Mail: alee@hoosiercancer.org

קישור: [NCT03090165](#)

2.23 טיפול משולב ב-Gedatolisib עם Talazoparib ב-TNBC מתקדם

הטיפול הנבדק:

Gedatolisib-זוהי תרופה ניסיונית הנבדקת כעת במחקרים ראשוניים כנגד מחלות סרטן מסוגים שונים כולל סרטן שד. תרופה זו פועלת דרך מסלול שנקרא PI3K/mTOR וכך מפריעה ליצירת DNA ולתהליך השכפול של התאים (40)

Talazoparib- תרופה ממשפחת מעכבי ה-PARP שמשמשת לטיפול בסרטן שד שלילי לרצפטור HER2 ועם מוטציה ל-BCRA. התרופה פועלת דרך פגיעה במנגנון התיקון התאי של החומר הגנטי DNA. פגיעה זו מובילה למוות תאי, בעיקר של תאי הגידול מאחר ועקב יכולת השכפול הגבוהה שלהם נוצרות בהן יותר טעויות שכפול ב-DNA שאינן יכולות להיות מתוקנות (12).

החוקרים מאמינים כי שילוב התרופות הנ"ל יכול להיות אפקטיבי במטופלות עם TNBC שהן לא מוטציה בגן BRCA. ההשערה היא ש-gedatolisib תגרום לרגישות של תאי הגידול למעכב ה-PARP.

תיאור המחקר: מטרת המחקר היא להעריך את בטיחות ויעילות הטיפול המשולב המוצע לעיל במטופלות עם TNBC מתקדם, וכן לקבוע את המינון האופטימלי של התרופות.

מספר משתתפים: 37

שלב המחקר: פאזה 2

מיקום: מספר מרכזים ברחבי ארה"ב (אילינוי אינדיאנה, איוהו, וויסקונסין)

איש קשר:

Kari Wisinski

Phone: 608-265-1700

Mail: kbwisinski@medicine.wisc.edu

Milena Pektov

Phone: 317-634-5842 ext 40

Mail: mpetkov@hoosiercancer.org

קישור: [NCT03911973](#)

2.24 שילוב תרופתי של nab-paclitaxel+alpelisib+L-NMMA לטיפול ב-TNBC גרורתי עמיד

לקווי טיפול קודמים

הטיפול הנבדק: המטופלים במחקר יקבלו משלב של 3 תרופות:

-Nab-paclitaxel תרופה כימותרפית נפוצה ממשפחת הטקסולים המשמשת לטיפול ב-TNBC. התרופה פועלת דרך עיכוב של טובולין, חלבון המשתתף במנגנון חלוקת התא (מיטוזה). התרופה ניתנת בעירוי ורידי (41).

-Alpelisib תרופה זו פועלת כמעכב של חומר הנקרא PI3K, שיש לו חלק במסלול החשוב לגדילת והתרבות תאי הגידול (42, 43). דרך עיכוב זה תהיה פגיעה בתאי הגידול.

-L-NMMA מעכב של חומר הנקרא iNOS, ודרך מנגנון פעולה זה גורם להפחתה באגרסיביות תאי הגידול ויכולתם ליצור גרורות מרוחקות. תרופה זו הוכחה בעבר במודלים של עכברים עם TNBC כמפחיתה את גדילת תאי הגידול, התרבותם ויכולת הנדידה שלהם והפחיתה יצירת גרורות בריאות. (44)

תיאור המחקר: מטרת המחקר היא לבדוק האם שילוב התרופות הנ"ל יכול לעורר תגובה בגידולים עמידים לטיפולים כימותרפיים אחרים. **החוקרים סבורים כי שילוב התרופות יהיה אפקטיבי ויפחית את עמידות הגידול לטיפול הכימותרפי.**

מספר משתתפים: 36

שלב המחקר: פאזה 2

מיקום: טקסס, ארה"ב

איש קשר:

Polly A Niravath, MD

Phone: 713-441-8324

Mail: paniravath@houstonmethodist.org

קישור: [NCT05660083](#)

מקורות

#1 שאלת מחקר

1. Li Y, Zhang H, Merkher Y, et al. Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer. *Journal of Hematology & Oncology*. 2022;15(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s13045-022-01341-0>
2. Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment. *Cancer Discovery*. 2019;9(2):176-198. doi:<https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-1177>
3. Piroth MD, Krug D, Feyer P, et al. Oligometastasis in breast cancer—current status and treatment options from a radiation oncology perspective. *Strahlentherapie und Onkologie*. Published online May 8, 2022. doi:<https://doi.org/10.1007/s00066-022-01938-x>
4. American Cancer Society. Chemotherapy for Breast Cancer. Cancer.org. Published September 18, 2019. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/chemotherapy-for-breast-cancer.html>
5. Doxorubicin. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00997>
6. Hmpgloballearningnetwork.com. Published 2023. <https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/jcp/jcp-special-report/overview-updated-nccn-guidelines-triple-negative-breast-cancer>
7. Paclitaxel. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01229>
8. Docetaxel. go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01248>

9. Carboplatin. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00958>
10. Capecitabine. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01101>
11. Wang B, Sun T, Zhao Y, et al. A randomized phase 3 trial of Gemcitabine or Nab-paclitaxel combined with cisPlatin as first-line treatment in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Nature Communications*. 2022;13(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41467-022-31704-7>
12. Pembrolizumab. <https://go.drugbank.com/drugs/DB09037>
13. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *American Journal of Cancer Research*. 2020;10(3):727-742.
14. Miles D, Gligorov J, André F, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology*. 2021;32(8):994-1004. doi:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.801>
15. Barchiesi G, Roberto M, Verrico M, Vici P, Tomao S, Tomao F. Emerging Role of PARP Inhibitors in Metastatic Triple Negative Breast Cancer. Current Scenario and Future Perspectives. *Frontiers in Oncology*. 2021;11. doi:<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.769280>
16. Olaparib. <https://go.drugbank.com/drugs/DB09074>
17. Talazoparib. <https://go.drugbank.com/drugs/DB11760>
18. Sacituzumab govitecan. <https://go.drugbank.com/drugs/DB12893>

19. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(16):1529-1541. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa2028485>
20. Center for Drug Evaluation and Research. Palbociclib (IBRANCE). U.S. Food and Drug Administration. Published 2019.
<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/palbociclib-ibrance>
21. Huang Y, Wu H, Li X. Novel sequential treatment with palbociclib enhances the effect of cisplatin in RB-proficient triple-negative breast cancer. *Cancer Cell International*. 2020;20(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12935-020-01597-x>
22. Han BS, Jung KH, Lee JE, et al. Lidocaine enhances the efficacy of palbociclib in triple-negative breast cancer. *American journal of cancer research*. 2022;12(7):3083-3098. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9360229/>
23. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/207103s004lbl.pdf
24. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020457s016lbl.pdf
25. Cao M, Lu H, Yan S, et al. Apatinib plus etoposide as second-or higher-line treatment in recurrent or metastatic triple-negative breast cancer: A single-arm, open label, prospective, phase II clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16_suppl):e13069-e13069.
doi:https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.e13069
26. Lemjabbar-Alaoui H, Peto CJ, Yang YW, Jablons DM. AMXI-5001, a novel dual parp1/2 and microtubule polymerization inhibitor for the treatment of human cancers. *American journal of cancer research*. 2020;10(8):2649-2676.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7471353/>

27. Rugo HS, Roche H, Thomas E, et al. Efficacy and Safety of Ixabepilone and Capecitabine in Patients With Advanced Triple-negative Breast Cancer: a Pooled Analysis From Two Large Phase III, Randomized Clinical Trials. *Clinical Breast Cancer*. 2018;18(6):489-497. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.07.024>
28. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022065s002lbl.pdf
29. Bicalutamide. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01128>
30. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022310s000_Lbl.pdf
.
31. Kong Y, Qu F, Yuan X, Yan X, Yu W. Effect of Bicalutamide on the proliferation and invasion of human triple negative breast cancer MDA-MB-231 cells. *Medicine*. 2020;99(17):e19822. doi:<https://doi.org/10.1097/md.00000000000019822>
32. Bevacizumab. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00112>
33. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125085s301lbl.pdf
34. Sun Z, Lan X, Xu S, Li S, Xi Y. Efficacy of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of HER2-negative metastatic breast cancer: a network meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12885-020-6674-1>
35. Avastin. www.breastcancer.org.
<https://www.breastcancer.org/treatment/targeted-therapy/avastin>
36. FDA Grants Orphan Drug Designation to Apatinib in Adenoid Cystic Carcinoma. Targeted Oncology.
<https://www.targetedonc.com/view/fda-grants-orphan-drug-designation-to-apatinib-in-adenoid-cystic-carcinoma>

37. Search Orphan Drug Designations and Approvals. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=579117>
38. Li DD, Tao Z, Wang BY, et al. Apatinib plus vinorelbine versus vinorelbine for metastatic triple-negative breast cancer who failed first/second-line treatment: the NAN trial. *npj Breast Cancer*. 2022;8(1).
doi:<https://doi.org/10.1038/s41523-022-00462-6>
39. The Four Most Promising Adoptive Cell Therapies. The Medicine Maker.
<https://themedicinemaker.com/manufacture/the-four-most-promising-adoptive-cell-therapies#:~:text=Unlike%20CAR%20%20and%20TCR>
40. Tsimberidou AM, Van Morris K, Vo HH, et al. T-cell receptor-based therapy: an innovative therapeutic approach for solid tumors. *Journal of Hematology & Oncology*. 2021;14(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s13045-021-01115-0>
41. .Research C for BE and. YESCARTA (axicabtagene ciloleuce). *FDA*. Published online April 24, 2019.
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/yescarta-axicabtagene-ciloleuce>
42. Research C for BE and. KYMRIA (tisagenlecleuce). *FDA*. Published online April 5, 2019.
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/kymria-tisagenlecleuce>
43. Tchou J, Zhao Y, Levine BL, et al. Safety and Efficacy of Intratumoral Injections of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells in Metastatic Breast Cancer. *Cancer Immunology Research*. 2017;5(12):1152-1161.
doi:<https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-17-0189>
44. <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-022-01341-0/tables/1>

45. Cancer and Complementary Health Approaches: What You Need To Know. NCCIH.
<https://www.nccih.nih.gov/health/cancer-and-complementary-health-approaches-what-you-need-to-know>
46. Liu X, Zhao J, Liu J, et al. Acupuncture in the Prevention of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting: A Meta-analysis of Randomized Controlled Studies. *Future Integrative Medicine*. 2022;1(1):13-22. doi:<https://doi.org/10.14218/FIM.2022.00031>
47. He Y, Guo X, May BH, et al. Clinical Evidence for Association of Acupuncture and Acupressure With Improved Cancer Pain. *JAMA Oncology*. 2020;6(2):271.
doi:<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.5233>
48. Xunlin N, Lau Y, Klainin-Yobas P. The effectiveness of mindfulness-based interventions among cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*. Published online December 13, 2019.
doi:<https://doi.org/10.1007/s00520-019-05219-9>
49. O'Neill M, Samaroo D, Lopez C, et al. The Effect of Yoga Interventions on Cancer-Related Fatigue and Quality of Life for Women with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Integrative Cancer Therapies*. 2020;19:153473542095988.
doi:<https://doi.org/10.1177/1534735420959882>
50. Gonzalez M, Pascoe MC, Yang G, et al. Yoga for depression and anxiety symptoms in people with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Psycho-Oncology*. 2021;30(8):1196-1208. doi:<https://doi.org/10.1002/pon.5671>
51. <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/consumer-health/in-depth/mindfulness-exercises/art-20046356#:~:text=Mindfulness%20is%20a%20type%20of,mind%20and%20help%20reduce%20stress>.

1. Spira A, Chung K, Patnaik A, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the OX40 agonist ABBV-368 in patients with advanced solid tumors. *Annals of Oncology*. 2018;29(8):viii409. doi:<https://doi.org/10.1093/annonc/mdy288.022>
2. <https://www.abbvie.com/our-science/pipeline/abbv-927.html>
3. <https://www.abbvie.com/our-science/pipeline/abbv-181.html>
4. Our Therapies: AL101 and AL102. Ayala Pharmaceuticals.
<https://ayalapharma.com/pipeline/investigational-therapies-al101-and-al102>
5. Lobry C, Oh P, Mansour MR, Look AT, Aifantis I. Notch signaling: switching an oncogene to a tumor suppressor. *Blood*. 2014;123(16):2451-2459.
doi:<https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-355818>
6. Zhang Y, Zou JY, Wang Z, Wang Y. Fruquintinib: a novel antivascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer Management and Research*. 2019;Volume 11:7787-7803.
doi:<https://doi.org/10.2147/cmar.s215533>
7. Tislelizumab. BeiGene.
<https://www.beigene.com/our-science-and-medicines/tislelizumab/>
8. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *American Journal of Cancer Research*. 2020;10(3):727-742.
9. Carboplatin - Drug Information - Chemocare. chemocare.com.
<https://chemocare.com/chemotherapy/drug-info/carboplatin.aspx>
10. Everolimus. go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01590>

11. Selinexor. go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB11942>
12. Talazoparib. go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB11760>
13. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cryoablation>.
14. Bevacizumab. go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00112>
15. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/autologous-tumor-infiltrating-lymphocytes-In-145>.
16. Sharp LL, Chang C, Frey G, et al. Abstract 833: Anti-tumor efficacy of BA3021, a novel Conditionally Active Biologic (CAB) anti-ROR2 ADC. *Cancer Research*. 2018;78(13_Supplement):833-833. doi:<https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2018-833>
17. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/navicixizumab?redirect=tru>
18. Irinotecan. go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00762>
19. Paclitaxel. go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01229>
20. Pembrolizumab. go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB09037>
21. Olaparib. go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB09074>
22. Leflunomide (Arava). <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Treatments/Leflunomide-Arava>
23. Modi-1 - Scancell. <https://www.scancell.co.uk/modi-1>
24. Ward GA, Lewis EJ, Ahn JS, et al. ASTX660, a Novel Non-peptidomimetic Antagonist of cIAP1/2 and XIAP, Potently Induces TNF α -Dependent Apoptosis in Cancer Cell Lines and

Inhibits Tumor Growth. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2018;17(7):1381-1391.
doi:<https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-17-0848>

25. Carideo Cunniff E, Sato Y, Mai D, et al. TAK-676: A Novel Stimulator of Interferon Genes (STING) Agonist Promoting Durable IFN-dependent Antitumor Immunity in Preclinical Studies. *Cancer Research Communications*. 2022;2(6):489-502.
doi:<https://doi.org/10.1158/2767-9764.crc-21-0161>

26. FDA Grants Fast Track Designation to CMP-001 Combination in Advanced Melanoma. Targeted Oncology.
<https://www.targetedonc.com/view/fda-grants-fast-track-designation-to-cmp-001-combination-in-advanced-melanoma>

27.<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/cemiplimab-rwlc?re-direct=true>.

28. Park S, Simianer C, Spadinger S, et al. Abstract 2754: LYL797, a ROR1 CAR T-cell therapy with genetic and epigenetic reprogramming for solid tumors. *Cancer Research*. 2022;82(12_Supplement):2754-2754. doi:<https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2022-2754>

29. Estradiol. go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00783>

30. ESMO. Zilovetamab Vedotin Is Safe and Demonstrates Activity In Heavily Pretreated Patients With Lymphoid Malignancies.
<https://www.esmo.org/oncology-news/zilovetamab-vedotin-is-safe-and-demonstrates-activity-in-heavily-pretreated-patients-with-lymphoid-malignancies>

31. Guha R, Yue B, Dong J, Banerjee A, Serrero G. Anti-progranulin/GP88 antibody AG01 inhibits triple negative breast cancer cell proliferation and migration. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2021;186(3):637-653.
doi:<https://doi.org/10.1007/s10549-021-06120-y>

32. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/magrolimab>.

33. <https://www.zenithpigenetics.com/newsroom/news-releases?article=57>
34. Famitinib. go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB11741>
35. Rivoceranib. go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB14765>
36. Reyhanoglu G, Tadi P. Etoposide. PubMed. Published 2022.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557864/#:-:text=Etoposide%20is%20a%20medication%20used>
37.
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/tavokinogene-telseplasmid>.
38. Ribociclib. go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB11730>
39. Bicalutamide. go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01128>
40. Gedatolisib - Celcuity. Published May 28, 2021. <https://www.celcuity.com/gedatolisib/>
41. http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Paclitaxel%20NAB_monomograph.pdf
42. Paplomata E, O'Regan R. The PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer: targets, trials and biomarkers. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2014;6(4):154-166.
doi:<https://doi.org/10.1177/1758834014530023>
43. Martorana F, Pavone G, Motta L, et al. AKT Inhibitors: New Weapons in the Fight Against Breast Cancer? *Front Pharmacol*. 2021;12.

44. Granados-Principal S, Liu Y, Guevara ML, et al. Inhibition of iNOS as a novel effective targeted therapy against triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2015;17(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s13058-015-0527-x>

45. <https://aummune.com/>

46. <https://newphase.co.il/>

47. Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang YK, et al. Bemarituzumab in patients with FGFR2b-selected gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2022;23(11):1430-1440. doi:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00603-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00603-9)

48. <https://enlivex.com/allocetra/>

49. <https://www.biondbio.com/pipeline/bnd-22/>

Important Note

Neither the services nor the research report constitute medical advice of any kind and are not intended to be a substitute for professional medical advice.

מדינת משלבת יכולות מודיעין בעולם הרפואה, ומפעילה ברמה היומיומית מערך חוקרים שנועד לאתר ולנתח מידע רפואי חיוני, עדכני ואובייקטיבי עבור חולים שאובחנו במחלות מורכבות ועבור רופאים. לפרטים נוספים info@medincare.com

